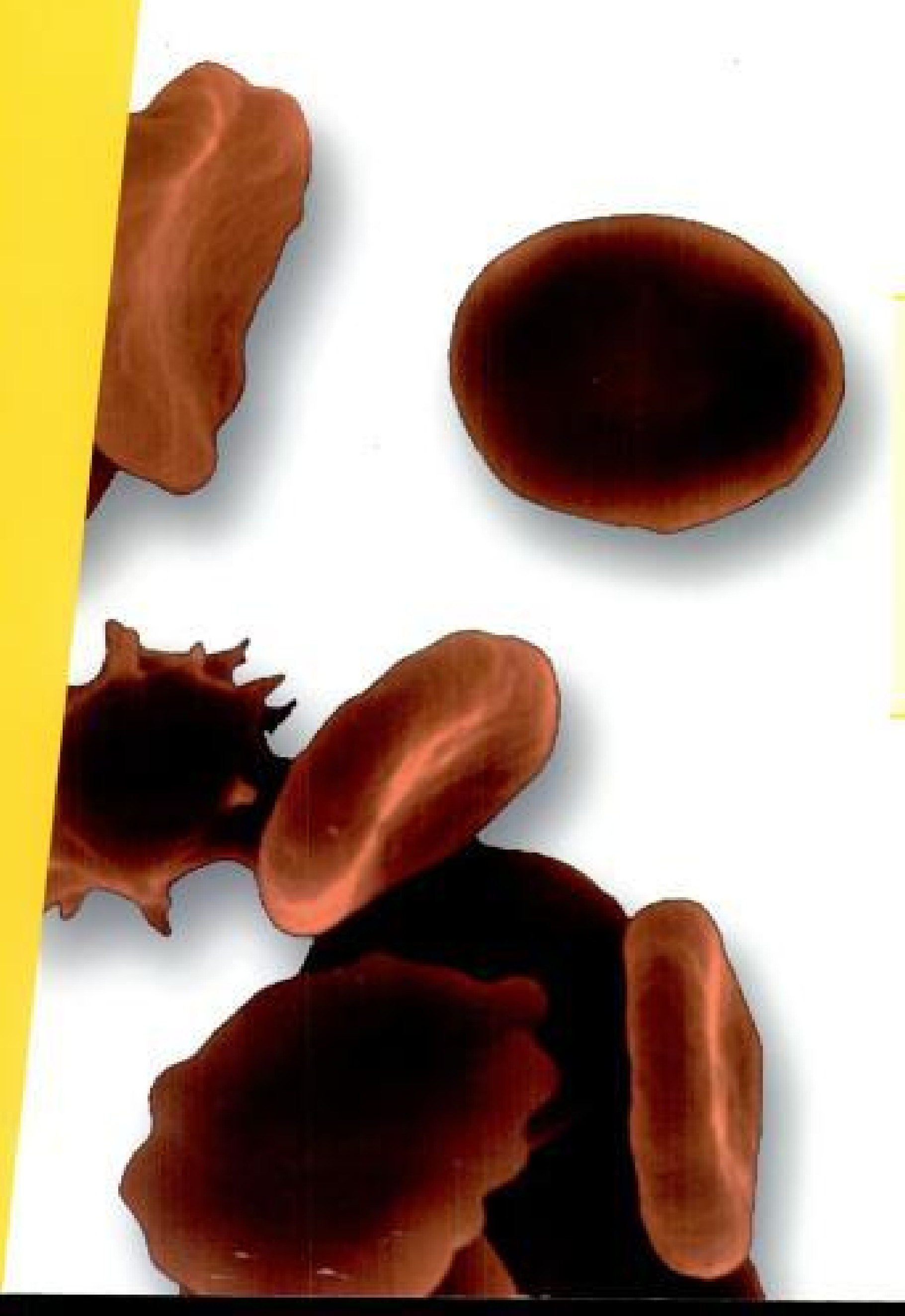
CAHIERS DES ECN

Collection sous la direction de G. Perlemuter, D. Montani, L. Perlemuter

Hématologie

L. Karlin, T. Coman





ECN +++

- Le cours synthétique
- Les sujets tombés depuis 10 ans
- Les liens transversaux
- Les zéros aux questions
- Les fiches *Dernier tour*

MASSON

Hématologie

Chez le même éditeur

Dans la même collection : *Cahiers des ECN*
Chirurgie digestive – Chirurgie orthopédique, par I. Dagher, E. Dagher. 2007, 128 pages.
Dermatologie, par M. Bergis. 2006, 232 pages.
Gériatrie, par S. Moulias, O. Guérin, V. Peigne. 2008, 160 pages.
Gynécologie - Obstétrique, par A.-C. Donnadieu, C. Firtion. 2006, 416 pages.
Hépato-gastro-entérologie, par K. Aziz, D. Bonnel. 2008, 496 pages.
Maladies infectieuses et transmissibles, par L. Epelboin, J. Macey. 2009, 496 pages.
Médecine légale - Médecine du travail - Pharmacologie, par M. Coffy, M. Bardou, F. Goirand, Ph. Lirussi. 2007, 272 pages.
Neurologie, par A. Bertrand, S. Epelbaum. 2006, 432 pages.
Ophtalmologie, par N. Pogorzalek, M. Labetoulle. 2008, 168 pages.
Pneumologie, par D. Montani, C. Tcherakian. 2006, 320 pages.
Psychiatrie – Pédopsychiatrie, par J. Thuile, F. Rouillon. 2008, 368 pages.
Santé publique, par J. Rongère, M.-P. Tavolacci. 2006, 240 pages.
Urgences – Réanimation – Anesthésie, par D. Osman, M.-P. Bonnet, K. Bouferrache, J. Josserand. 2007, 320 pages.
Urologie, par l'Association Française des Urologues en Formation. 2007, 276 pages.

Dans la *collection Carnets des ECN* :
Hématologie, par A. Somogyi, R. Misbahi et J.-L. Rénier. 2006, 120 pages.

Dans la collection *Abrégés Connaissances et Pratique* :
Hématologie et transfusion, par J.-P. Lévy, B. Varet, J.-P. Chavel, F. Lefrère, A. Bezeaud et M.-C. Guillin, 2e édition. 2008, 416 pages.

Autres ouvrages
Guide de thérapeutique, par L. Perlemuter, G. Perlemuter. 2006, 4e édition, 2016 pages.
Guide de thérapeutique – version ebook, par L. Perlemuter, G. Perlemuter. Document téléchargeable sur le site : www.masson.fr

Collection sous la direction de

Gabriel PERLEMUTER
Professeur des universités
Praticien hospitalier
Faculté de médecine
Paris-Sud
(université Paris 11)

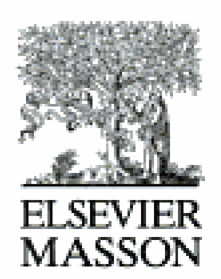
David MONTANI
Chef de clinique des universités
Assistant hospitalier
Faculté de médecine
Paris-Sud
(université Paris 11)

Léon PERLEMUTER
Professeur des universités

Hématologie

Lionel KARLIN
Chef de clinique-assistant dans le service d'immunohématologie
de l'hôpital Saint-Louis

Tereza COMAN
Interne des hôpitaux de Paris,
en 4e année de DES d'hématologie-maladies du sang







Maquette intérieure de Pascal Plottier

Avertissement
Les DCI sont en caractères droits minuscules.
Les marques déposées sont en caractères italiques, commençant par une majuscule.

ISBN : 978-2-294-70070-5

Elsevier Masson S.A.S. – 62, rue Camille Desmoulins, 92442 Issy-les-Moulineaux Cedex

Avant-propos

Cette nouvelle collection destinée à la préparation aux épreuves classantes nationales (ECN) tient compte de la réforme du programme de DCEM2-DCEM4 de 2001.

Cette collection suit un découpage par spécialité, chaque ouvrage traitant l'ensemble des items figurant au programme de la spécialité.

Nous avons souhaité rendre les plus synthétiques et les plus pratiques possibles, ces ouvrages pour faciliter le travail de mémorisation de l'étudiant :

■ **Synthétiques :** les auteurs, proches de la réalité des épreuves classantes nationales, ont privilégié **un style et une structure** qui permettent non seulement de lire et d'acquérir facilement les items mais aussi de retenir rapidement le contenu grâce à la fiche « Dernier tour » ;

■ **Pratiques :** chaque chapitre commence systématiquement par un encadré qui récapitule les objectifs de l'item, les liens transversaux, les conférences de consensus, les sujets tombés avec leur date et le résumé des Annales.

Par rapport aux ouvrages existants, **des innovations originales** ont été apportées :

■ ***Pour comprendre.*** Il s'agit d'une introduction expliquant les notions essentielles qui permettent d'appréhender mieux l'item.

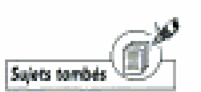
■ ***Les conférences de consensus ou d'experts.*** Elles font le point sur un problème d'actualité. Ces conférences sont importantes car elles font appel aux meilleurs spécialistes de la question, dont elles soulignent l'intérêt. Le consensus évite des attitudes différentes entre auteurs. La présence d'une conférence de consensus rend un sujet plus facilement « tombable » aux ECN car la correction est moins sujette à discussion.



Les conférences sont référencées pour qu'on puisse les consulter à part. Un encadré de l'énoncé et du contenu des conférences permet de les repérer aisément.

Ces conférences sont rappelées en début de chapitre et s'il n'en existe aucune sur le sujet, cela est également précisé.

■ ***Les items « tombés » au concours de l'Internat ou aux ECN au cours des dix dernières années*** sont signalés face au texte concerné mais sont résumés avec leur énoncé et leurs questions en début de chapitre.



■ ***Les liens transversaux*** renvoient aux ITEMS qui traitent les mêmes sujets au sein du programme mais sous un angle différent. Ils sont signalés dans le texte mais sont également récapitulés en début de chapitre.

■ ***Les zéros*** 0 marquent la note nulle obtenue à l'ensemble de la question dans le cadre des dossiers des ECN en cas d'oubli de la notion ainsi signalée. Ils figurent à deux endroits : dans la marge, en regard du texte concerné pour qu'on puisse facilement les repérer et les compter, ainsi que dans la fiche « Dernier tour ».

■ ***La fiche « Dernier tour »*** permet en un instant de se remémorer le contenu de l'item. Elle peut comporter un arbre décisionnel si cela est nécessaire.

■ ***Les images.*** Nous avons placé au centre du texte, les images les plus caractéristiques, sachant qu'elles valent mieux qu'un long discours.

Telle qu'elle est, **cette collection est incontournable pour l'étudiant en médecine.** Nous souhaitons qu'elle devienne une référence pour le médecin.

Gabriel PERLEMUTER
David MONTANI
Léon PERLEMUTER

Table des matières

Avant-propos V

Liste des abréviations de l'ouvrage XI

ITEM 126 Immunoglobuline monoclonale 1
I. Diagnostic 2
II. Diagnostic différentiel 3
III. Étiologie 4
IV. Manifestations cliniques et biologiques associées 4
V. Conduite à tenir devant la découverte d'une Ig monoclonale à l'EPS 6

ITEM 143 Agranulocytose médicamenteuse : conduite à tenir 9
I. Physiopathologie 10
II. Médicaments responsables 10
III. Diagnostic positif 11
IV. Conduite à tenir 12
V. Diagnostic différentiel 14

ITEM 161 Dysmyélopoïèse 17
I. Épidémiologie 18
II. Étiologie 18
III. Présentation 18
IV. Diagnostic différentiel 21
V. Classifications à visée diagnostique 21
VI. Classification à visée pronostique : score IPSS (International Prognostic Scoring System) 22
VII. Principes du traitement 23

ITEM 162 Leucémies aiguës 27
I. Épidémiologie 28
II. Présentation 29
III. Diagnostic 31
IV. Leucémies aiguës myéloblastiques 33
V. Leucémies aiguës lymphoblastiques 35
VI. Leucémies aiguës indifférenciées 38
VII. Traitement 38
VIII. Résultats 44

ITEM 163 Leucémies lymphoïdes chroniques 47
I. Épidémiologie 48
II. Diagnostic positif 48
III. Formes cliniques 49
IV. Diagnostic différentiel 49
V. Classification et marqueurs pronostics 50
VI. Évolution 50
VII. Principes du traitement 52

ITEM 164 **Lymphomes malins** 55
Lymphome de Hodgkin ou maladie de Hodgkin (MDH) 59
I. Physiopathologie 59
II. Épidémiologie 59
III. Circonstances de découverte 59
IV. Diagnostic 60
V. Bilan d'extension et d'évolutivité 62
VI. Facteurs pronostiques 64
VII. Bilan préthérapeutique 65
VIII. Traitement 66
IX. Complications et surveillance 68
X. Pronostic et survie 69
Lymphomes non hodgkiniens 69
I. Physiopathologie 69
II. Épidémiologie 71
III. Circonstances de découverte 71
IV. Diagnostic 72
V. Principaux types de lymphomes 73
VI. Bilan d'extension et d'évolutivité 75
VII. Facteurs pronostiques 77
VIII. Bilan préthérapeutique 78
IX. Traitement 78
X. Complications et surveillance 80
XI. Pronostic 80

ITEM 165 **Maladie de Vaquez** 89
I. Étude clinique 90
II. Démarche diagnostique 90
III. Diagnostic différentiel 92
IV. Complications évolutives 95
V. Principes du traitement 96

ITEM 166 **Myélome multiple des os** 99
I. Physiopathologie 100
II. Épidémiologie 101
III. Circonstances de découverte 101
IV. Examen clinique 101
V. Examens complémentaires 102
VI. Formes cliniques 106
VII. Diagnostic différentiel 107
VIII. Suivi et évolution 108
IX. Principes du traitement 110

ITEM 178 **Transfusion sanguine et produits dérivés du sang : indications, complications. Hémovigilance** 115
I. Produits sanguins labiles 116
II. Produits sanguins stables 123
III. Complications des transfusions 125
IV. Hémovigilance 129

ITEM 291 **Adénopathie superficielle** 133
I. Examen clinique 134
II. Diagnostic différentiel 136
III. Examens complémentaires 136

IV. Principales étiologies ... 138
V. Conduite à tenir ... 140

ITEM 297 **Anémies** ... 143
Démarche diagnostique devant une anémie ... 146
I. Examen clinique ... 146
II. Examens complémentaires ... 147
Anémie ferriprive ... 151
I. Physiologie ... 151
II. Épidémiologie ... 152
III. Diagnostic ... 152
IV. Étiologies ... 153
V. Traitement ... 154
VI. Surveillance ... 156
Anémie par carence en vitamine B12 et folates ... 156
I. Physiologie ... 156
II. Diagnostic ... 157
III. Étiologies ... 159
IV. Traitement ... 160
Anémies hémolytiques ... 161
I. Anémies hémolytiques auto-immunes (AHAI) ... 162
II. Micro-angiopathie thrombotique (MAt) ... 164
III. Sphérocytose héréditaire (maladie de minkowski chauffard) ... 165
IV. Déficit en G6PD ... 166
V. Déficit Pyruvate kinase ... 167
VI. Hémoglobinurie paroxystique nocturne ... 167
VII. Drépanocytose ... 168
VIII. Thalassémie ... 172

ITEM 311 **Éosinophilie** ... 179
I. Diagnostic clinique ... 180
II. Diagnostic étiologique ... 181

ITEM 316 **Hémogramme : indications et interprétation** ... 187
I. Technique ... 188
II. Indications ... 189
III. Résultats normaux ... 190
IV. Hémogramme pathologique ... 191

ITEM 332 **Splénomégalie** ... 205
I. Physiologie de la rate ... 206
II. Diagnostic positif ... 206
III. Diagnostic différentiel ... 207
IV. Étiologie ... 207
V. Orientation diagnostique ... 209

ITEM 334 **Syndrome mononucléosique** ... 215
I. Diagnostic ... 216
II. Étiologies ... 217

ITEM 335 **Thrombopénie** ... 221
I. Diagnostic Positif ... 222
II. Diagnostic étiologique ... 223

III. Étiologies ... 225
IV. Traitement ... 228

ITEM 339 Troubles de l'hémostase et de la coagulation ... 235
I. Exploration de l'hémostase ... 239
II. Orientation diagnostique ... 242
III. Démarche diagnostique ... 242
IV. Principaux syndromes hémorragiques ... 244
V. Thrombophilie ... 252

ITEM 138 Cancer : épidémiologie, cancérogenèse, développement tumoral, classification ... 257
I. Épidémiologie descriptive ... 259
II. Épidémiologie analytique – prévention ... 260
III. Histoire naturelle du cancer ... 266
IV. Classifications des cancers ... 267

ITEM 140 Diagnostic des cancers : signes d'appel et investigations paracliniques ; stadification ; pronostic ... 271
I. Signes d'appel de cancer ... 274
II. Investigations paracliniques ... 277
III. Stadification des cancers – PROnostic ... 281

ITEM 141 Traitement des cancers ... 287
I. Principes généraux ... 289
II. Traitements anticancéreux Locaux ... 292
III. Traitements anticancéreux systémiques ... 298

ANNEXES

Allogreffe et autogreffe de cellules souches hématopoïétiques ... 313
Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques ... 314
I. Modalités pratiques ... 314
II. Complications ... 316
Autogreffe de cellules souches hématopoïétiques ... 319
I. Modalités pratiques ... 319
II. Complications ... 321

Liste des abréviations autorisées aux ECN ... 325

Liste des abréviations de l'ouvrage

18-FDG	18-fluorodéoxyglucose
αFP	α-fœtoprotéine
ABPA	aspergillose bronchopulmonaire allergique
ACAN	anticorps antinucléaires
ACC	anticoagulant circulant
ACE	antigène carcinoembryonnaire
ACTH	adrenocorticotropic hormone
ADH	antidiurétic hormone
ADN	acide désoxyribonucléique
ADP	polyadénopathie
AEG	altération de l'état général
AFSSET	Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail
AHAI	anémie hémolytique auto-immune
AINS	anti-inflammatoire non stéroïdien
AL	amylose immunoglobulinique
ALAT	alanine aminotransférases
ANCA	anticorps anticytoplasme des polynucléaires
ARN	acide ribonucléique
ASAT	aspartate aminotransférase
AT	antithrombine
ATCD	antécédent
ATRA	acide tout transrétinoïque
AVC	accident vasculaire cérébral
AVK	antivitamine K
β-HCG	beta hormone chorionique gonadotrope
BHC	bilan hépatique complet
BK	bacille de Koch
BOM	biopsie ostéomédullaire
Bq	Becquerel
BU	bandelette urinaire
CCMH	concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine
CD	cluster de différenciation
Ci	Curie
CIRC	Centre international de recherche sur le cancer
CIVD	coagulation intravasculaire disséminée
CGR	concentrés de globules rouges
CMH	complexe majeur d'histocompatibilité
CMV	cytomégalovirus
CP	concentré plaquettaire
CPA	concentrés plaquettaires d'aphérèse
CRP	protéine C réactive
CSH	cellules souches hématopoïétiques
CSP	cellules souches périphériques
CST	coefficient de saturation de la transferrine
CTF	capacité totale de fixation de la transferrine
DLI	*donor lymphocytes infusion* (injection des lymphocytes du donneur)
DMT	doses maximales tolérées
EBR	efficacité biologique relative
EBV	Epstein-Barr virus
ECBU	examen cytobactériologique des urines
ECG	électrocardiogramme
ECOG	*eastern cooperative oncoly group*
EFR	explorations fonctionnelles respiratoires
EPO	érythropoïétine

EPS	examen parasitologique des selles
EPS	électrophorèse des protéines sériques
EPU	électrophorèse des protides urinaires
ETT	echographie cardiaque transthoracique
FI	facteur intrinsèque
FLIPI	*Follicular Lymphoma IPI*
FO	fond d'œil
FOGD	fibroscopie œsogastroduodénale
FS	fraction supplémentaire
FT	facteur tissulaire
fvW	facteur von Willebrand
G6PD	Glucose 6-phosphate deshydrogénase
G-CSF	*granulocytes colony-stimulating factor*
GGT	gamma-lutamyl transférase
GH	hormone de croissance
GVHD	*graft versus host disease*
GM CSF	*granulocyte macrophage-colony, stimulating factor*
Gp	glycoprotéine
GPI	glycophosphate inositol
GR	globule rouge
GVL	« *graft versus leukemia* »
Gy	Gray
Hb	hémoglobine
HCV	Hepatite C virus
HELLP	*Hemolysis Elevated Liver Low Platelet*
HHV8	*human herpes virus 8*
HLA	*human leucocyte antigen*
HP	*Helicobacter pylori*
HPA	*Human Platelet Antigen*
HPV	*Human papilloma virus*
HSV	*herpes simpler virus*
Ht	hématocrite
HTA	hypertension artérielle
HTAP	hypertension artérielle pulmonaire
HTLV1	*human T cell leukemia/* Lymphome virus type 1
ICT	irradiation corporelle totale
IDR	intradermoréaction
IF	immunofixation
Ig	immunoglobulines
IM	intramusculaire
Inserm	Institut national de la santé et de la recherche médicale
InVS	Institut de veille sanitaire
IPI	index pronostic international
IPSS	International Prognostic Scoring System
IRM	imagerie par résonance magnétique
IV	intraveineuse
LA	leucémie aiguë
LAI	lymphadénopathie angio-immunoblastique
LAL	leucémie aiguë lymphoblastique
LAM	leucémie aiguë myéloïde
LB	lymphocyte B
LED	lupus erythémeteur disséminé
LDH	lactate deshydrogenese
KeV	kilo-électronvolts
LGL	large granular lymphocytes (grands lymphocytes granuleux)
LH	lymphomes de Hodgkin
LL	lymphome lymphoblastique
LLC	leucémie lymphoïde chronique
LNNC	leucémie myélomonocytaire chronique
LMC	leucémie myélaïde chronique
LNH	lymphome non hodgkiniens
LT	lymphocyte T
LZM	lymphome de la zone marginale
MALT	*mucosa associated lymphoïd tissue*
MAT	micro-angiopathie thrombotique
MCP	mélange de concentrés plaquettaires
MDH	maladie de Hodgkin
MeV	méga-électronvolts
MGUS	gammapathie monoclonale de signification indéterminée = monoclonal gammopathy of undetermined significance
MM	myélome multiple

MNI	mononucléose infectieuse
MPO	myéloperoxidase
MW	macroglobulinémie de Waldenström
NFS	numération formule sanguine
NK	*natural killer*
OH	alcoolisme
OMI	œdème des membres inférieurs
OMS	Organisation mondiale de la santé
PAL	phosphotases alcalines
PAN	périartérite noueuse
PB	polynucléaire basophile
PBH	ponction biopsie hépatique
PBR	ponction biopsie rénale
PCR	polymerase chain reaction
PDF	produits de dégradation de la fibrine
PE	polynucléaires éosinophiles
PL	ponction lombaire
PN	polynucléaire neutrophile
PO	*per os*
PSA	*prostate specific antigen*
PSL	produit sanguin labile
PSS	produit sanguin stable
PR	polyarthrite rhumatoïde
PTT	purpura thrombotique thrombocytopénique
PTAI	purpura thrombopénique auto-immun
PTI	purpura thrombopénique idiopathique
PTLD	*post-transplant lymphoproliferative disease*
RAI	Recherche d'agglutinines irrégulières
RC	rémission complète
RCH	rectocolite hémorragique
RCP	réunion de concertation pluridisciplinaire
RP	réponse partielle
rpPTH	PTH related protein
RST	récepteur soluble de la transferrine
SAM	syndrome d'activation macrophagique
SCID	déficit immunitaire combiné sévère
Sd	syndrome
SDRA	syndrome de détresse respiratoire aiguë
SHE	syndrome d'hyperéosinophilie
SHU	syndrome hémolytique et urémique
SMD	syndrome myélodysplasique
SMG	splénomégalie
SMP	syndromes myéloprolifératifs
SNC	syndrome nerveux central
Sv	Sievert
TBI	*total body irradiation* (ICT)
TCA	temps de céphaline activée
TCMH	teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine
TCR	*T-cell receptor* (récepteur de lymphocyte)
TDM	tomodensitométrie
TE	thrombocytémie essentielle
TIH	thrombogénie induite par l'héparine
TNM	tumor – node – metastase (classification)
TP	taux de prothrombine
TQ	temps de Quick
TRALI	*transfusion-celated acute lung injury*
TS	temps de saignement
TT	temps de thrombine
VADS	voies aérodigestives supérieures
VEGF	*vascular endothelial growth factor*
VGM	volume globulaire moyen
VIH	virus de l'immunodéficience humaine
VHA	virus de l'hépatite A
VHB	virus de l'hépatite B
VHC	virus de l'hépatite C
VO	varices œsophagiennes
VRS	virus respiratoire syncytial
VS	ventilation spontanée
VZV	virus de la varicelle et du zona
UICC	Union internationale contre le cancer

ITEM 126

Immunoglobuline monoclonale

	Tour 1	Tour 2	Tour 3	Dernier tour
Date				

OBJECTIFS

- Diagnostiquer une immunoglobuline monoclonale.

LIENS TRANSVERSAUX

Diagnostic :

ITEM 163 Leucémies lymphoïdes chroniques.

ITEM 164 Lymphomes malins.

ITEM 166 Myélome multiple des os.

ITEM 297 Anémie.

Sujets tombés aux concours de l'Internat et aux ECN



- Les sujets en relation avec ce chapitre portent essentiellement sur le myélome multiple des os et sont détaillés dans le chapitre correspondant ITEM 166.

CONSENSUS 

- Aucune conférence de consensus n'existe à ce jour sur ce thème.

POUR COMPRENDRE...

- Les molécules d'anticorps ou immunoglobulines (Ig) appartiennent à l'immunité dite adaptative ou spécifique. Elles sont produites par des cellules de la lignée lymphocytaire B, parvenues au terme de leur différenciation et appelées plasmocytes.
- La diversité des Ig tient, en partie, à des mécanismes de réarrangement de leurs gènes, et ainsi à une production par des plasmocytes différents les uns des autres.
- Cependant, lorsqu'elles sont produites par des plasmocytes dérivant d'un même clone (c'est-à-dire d'une même cellule B), elles sont de structure identique et ainsi on parle d'Ig monoclonale.
- Une Ig monoclonale peut être :
  – satellite d'une **hémopathie lymphoïde** : myélome multiple (MM), maladie de Waldenström (MW), leucémie lymphoïde chronique (LLC) ;

– associée à une maladie auto-immune ;

– ou isolée : **gammapathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS)**.

■ Les manifestations cliniques ou biologiques éventuelles en rapport avec l'Ig monoclonale sont la conséquence :

– soit de la prolifération tumorale : **manifestations « d'amont »** (ex. : insuffisance médullaire dans un MM) ;

■ soit de propriétés physicochimiques propres à l'Ig : **manifestations « d'aval »** (ex. : cryoglobulinémie).

I. DIAGNOSTIC

Il se fait sur **l'électrophorèse des protéines sériques (EPS)**. Il s'agit soit :

■ d'une découverte fortuite, l'EPS étant très souvent réalisée de manière systématique ;

■ d'une recherche orientée dans le cadre d'une suspicion d'hémopathie lymphoïde notamment.

L'EPS consiste à faire migrer les protéines du sérum en les soumettant à un champ électrique. Elles migrent différemment selon leur charge et leur poids moléculaire, et ainsi l'EPS permet de séparer cinq fractions protéiques *(fig. 126-1)* :

■ l'albumine ;

■ les α1 et α2 globulines (zones de migration des protéines de l'inflammation : CRP, haptoglobine, orosomucoïde…) ;

■ les bêtaglobulines (zone de migration de la transferrine, de l'apoliproprotéine B, des IgA) ;

■ les gammaglobulines (zone de migration des Ig).

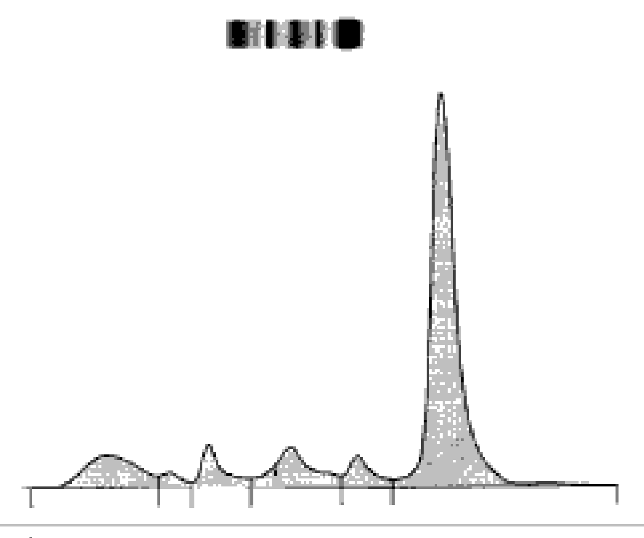


Fig. 126-1. EPS normale.

Une Ig monoclonale est suspectée (et quantifiée) à l'EPS devant l'existence d'un pic étroit (ou bande étroite) :

■ le plus souvent dans la zone des gammaglobulines *(fig. 126-2)* ;

■ plus rarement (IgA) dans la zone des bêtaglobulines.

La confirmation se fait grâce à l'**immunofixation**, qui permet également d'en préciser l'isotype.

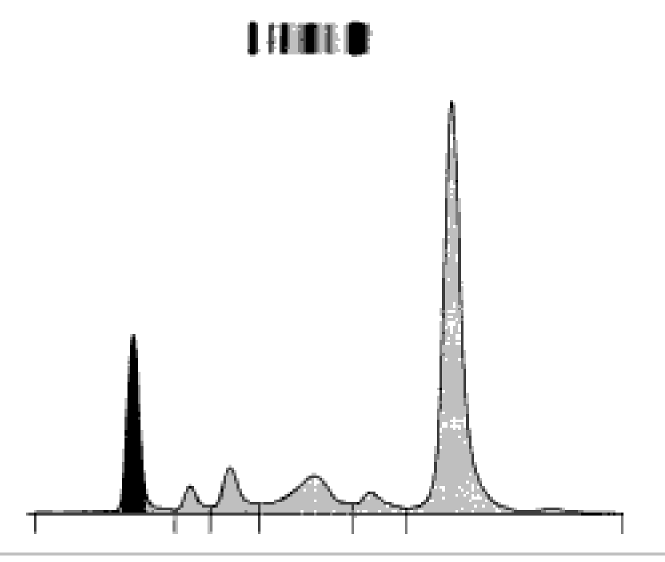


Fig. 126-2. Fraction supplémentaire (FS) migrant dans la zone des gammaglobulines.

II. DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

■ Une élévation des bêtaglobulines peut se voir dans une carence martiale (augmentation de la transferrine).

■ **Hypergammaglobulinémie polyclonale** *(fig. 126-3)* : donne un aspect « en colline » des gammaglobulines. Les causes peuvent être :

– infections virales (**VIH** +++, hépatites), bactériennes (tuberculose, endocardite infectieuse), parasitaires (leishmaniose) ;

– **hépatopathies chroniques** (cirrhose +++) : bloc bêta-gamma évocateur ;

– maladies auto-immunes (lupus, Goujerot-Sjögren, sarcoïdose) ;

– hémopathies lymphoïdes (maladie de Castelman, lymphadénopathie angio-immunoblastique) ;

– cancers solides (souvent au stade métastatique).

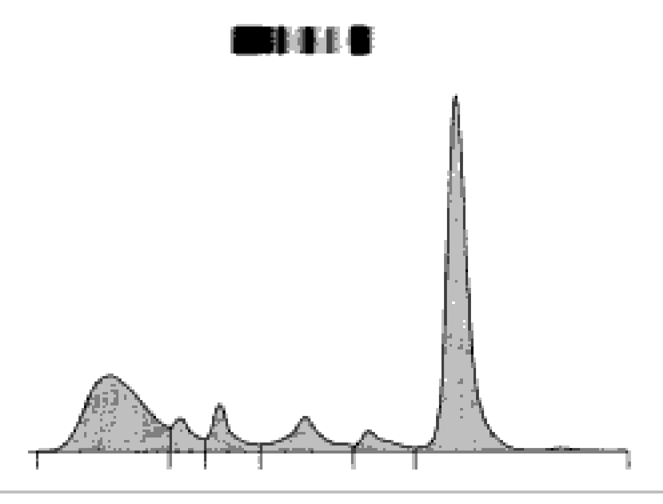


Fig. 126-3. Hypergammaglobulinémie polyclonale.

III. ÉTIOLOGIE

A. Hémopathies lymphoïdes

- Myélome multiple ITEM 166.
- Maladie de Waldenström (l'Ig monoclonale est une IgM) ITEM 166.
- Leucémie lymphoïde chronique (l'Ig monoclonale est souvent une IgM) ITEM 163.
- Lymphome malin non hodgkinien ITEM 164.

B. Autres causes

- Affections systémiques et auto-immunes : notamment lupus, polyarthrite rhumatoïde, syndrome de Goujerot-Sjögren.
- Infections virales (hépatites), bactériennes chroniques.
- Déficits immunitaires primitifs et secondaires (traitement immunosuppresseur, greffes d'organes).
- Hépatopathies chroniques.
- Maladie de Gaucher.

C. Gammapathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS)

Le terme anglo-saxon MGUS signifie monoclonal gammopathy of undetermined significance.

- Situation la plus fréquente en présence d'une Ig monoclonale :
  - 1 % de la population après 60 ans ;
  - 6 % de la population après 70 ans.
- IgG dans 2/3 des cas, moins souvent IgM ou IgA.
- **Doit respecter les critères suivants :**
  - taux de l'Ig monoclonale < 30 g/l ;
  - plasmocytose médullaire < 10 % (sans signes de dystrophie) ;
  - absence de lésion osseuse, d'anémie, d'atteinte rénale, d'hypercalcémie.
- Risque d'évolution vers un MM (ou MW si IgM) estimé à 1 % par an, justifiant une surveillance clinique et biologique tous les 6 mois.

IV. MANIFESTATIONS CLINIQUES ET BIOLOGIQUES ASSOCIÉES

A. Manifestations « d'amont »

Elles sont liées à la prolifération tumorale :

- plasmocytaire (MM) : anémie par envahissement médullaire, hypercalcémie, lésions osseuses ;
- lymphoplasmocytaire (MW) : anémie par envahissement médullaire, hyperviscosité.

B. Manifestations « d'aval »

Elles sont liées aux propriétés physicochimiques propres de l'Ig :

- **amylose immunoglobulinique** (AL) : souvent associée à un MM de stade 1 ITEM 166 ;
- maladie de Randall ;
- syndrome de Fanconi ;
- **cryoglobulinémies :**
  - définition : présence dans le sérum d'Ig précipitant à froid,
  - peuvent être de 3 types :
    - type 1 : Ig monoclonale unique formant des agrégats,
    - type 2 : cryoglobulinémie mixte, composée d'une Ig monoclonale (souvent IgM) ayant une activité facteur rhumatoïde (= anti-IgG), dirigée contre des Ig polyclonales,
    - type 3 : cryoglobulinémie mixte, composée uniquement d'Ig polyclonales dirigées contre divers antigènes ;
  - le type 1 est associé aux hémopathies lymphoïdes B, notamment MM et MW,
  - les types 2 et 3 peuvent être associées aux hémopathies lymphoïdes B, mais aussi à des maladies systémiques et auto-immunes (lupus, périartérite noueuse, polyarthrite rhumatoïde, maladie de Wegener, maladie de Behçet, sarcoïdose) à des maladies infectieuses (endocardite, hépatites B et surtout C). Elles sont également parfois essentielles *(tableau 126-1)* :

Tableau 126-1.

Cryo. (type 1)	Cryo. mixte (type 2)	Cryo. mixte (type 3)
Ig monoclonale unique	Ig monoclonale # Ig polyclonales	Ig polyclonales
Hémopathies lymphoïdes B	Hémopathies lymphoïdes B Maladies systémiques/auto-immunes Processus infectieux (endocardite, hépatite C ++) Essentielles	

  - le tableau clinique est celui de vasculite (précipitation des complexes immuns d'Ig dans les petits vaisseaux) avec :
    - atteinte cutanée : purpura vasculaire (infiltré, déclive, favorisé par l'exposition au froid et l'orthostatisme), syndrome de Raynaud, acrocyanose et risque de nécroses distales,
    - atteinte rénale : protéinurie glomérulaire, hématurie, insuffisance rénale chronique traduisant une glomérulonéphrite membranoproliférative,
    - atteinte articulaire : arthralgies,
    - atteinte neurologique périphérique : neuropathie sensitivomotrice distale,
    - sur le plan biologique, il existe une consommation de certaines fractions du complément (diminution du C4, du CH50) ;
  - diagnostic, conditions strictes de prélèvement :

- tube de sang prélevé à 37 °C,
- le sérum est séparé à 37 °C puis placé à 4 °C pendant 8 j,
- on recherche la formation de cryoprécipités (= cryocrite),
- si recherche positive, typage immunochimique de la cryoglobuline.

■ Neuropathie périphérique dans le cadre d'une IgM monoclonale avec activité anti-MAG, dirigée contre des composants de la gaine de myéline.

■ Maladie des agglutinines froides (IgM) ITEM 297.

V. CONDUITE À TENIR DEVANT LA DÉCOUVERTE D'UNE Ig MONOCLONALE À L'EPS

A. Interrogatoire

On recherche des :

■ douleurs osseuses (IgG, IgA) ;

■ signes généraux ;

■ signes d'hyperviscosité (surtout si IgA, IgM) ;

■ signes évocateurs d'amylose :
- insuffisance cardiaque,
- syndrome du canal carpien,
- hypotension artérielle orthostatique,
- syndrome œdémateux ;

■ signes de neuropathie périphérique (IgM) ;

■ signes évocateurs d'auto-immunité :
- photosensibilité,
- douleurs articulaires,
- syndrome sec oculaire et buccal,
- syndrome de Raynaud.

B. Examen physique

On recherche :

■ un syndrome tumoral ganglionnaire et splénique (surtout si IgM) ;

■ des signes évocateurs d'amylose :
- macroglossie,
- fragilité cutanée,
- syndrome œdémateux,
- insuffisance cardiaque… ;

■ des signes de neuropathie périphérique (IgM) ;

■ des signes d'auto-immunité, de vasculite.

C. Examens complémentaires

■ Dans tous les cas :
- hémogramme :

- rechercher cytopénies (anémie ++),
- rechercher hyperlymphocytose si IgM (LLC ?) ;

– ionogramme sanguin avec urée–créatinine, calcémie ;

– protéinurie des 24 h (+ EPU : électrophorèse des protides urinaires si protéinurie significative) ;

– immunofixation (IF) sanguine et urinaire (si protéinurie significative) ;

– radiographies de squelette (crâne, squelette axial, os longs et thorax) si IgG ou IgA ;

– radiographie thoracique et échographie abdominale si IgM (recherche d'adénopathies profondes possibles dans MW).

■ Selon les données de l'examen :

– exploration de l'auto-immunité (ACAN, dosage du complément) ;

– recherche de cryoglobulinémie, d'une agglutinine froide, d'anticorps anti-MAG ;

– LDH, imagerie thoraco-abdominale, immunophénotypage des lymphocytes circulants si suspicion de LLC, cytoponction/biopsie ganglionnaire et BOM (biopsie ostéomédullaire) si suspicion de lymphome malin non hodgkinien.

■ Le myélogramme :

– **en théorie obligatoire** pour affirmer le diagnostic de MGUS, MM, MW ;

– en pratique, pas forcément nécessaire en l'absence de symptomatologie, si pic de faible taux, sans anomalie biologique autre ni lésion osseuse (en effet, pas de différence dans la prise en charge d'une MGUS ou d'un MM de stade 1).

Tableau 126-2. Immunoglobuline monoclonale.

Dans tous les cas	IgG, IgA	IgM
Signes généraux ? Hyperviscosité ? Signes d'amylose ? Auto-immunité ?	Douleurs osseuses ?	Syndrome tumoral (ADP, SMG) ? Signes de neuropathie périphérique ?
Hémogramme, Iono-sang (urée-créat., calcémie) IF sanguine Protéinurie/24 h (± EPU et IF) Myélogramme	Rx squelette	Rechercher LLC (hyperlymphocytose ?) Rx thorax, écho abdo Agglu froides
Selon tableau clinique et biologique		
Exploration auto-immunité Immunophénotypage des lymphocytes circulants Recherche cryoglobulinémie BOM, biopsie ganglionnaire		

Référence

Revillard JP. *Immunologie*. 4[e] éd. Éditions De Boeck Université ; 2001.

Fiche **Dernier tour**

Immunoglobuline monoclonale

Définition
Ig produite par un clone de plasmocytes dérivant d'une même cellule B.

Diagnostic
Aspect de pic étroit (ou bande étroite) à l'EPS, le plus souvent dans les gammaglobulines, parfois (IgA) dans les bêtaglobulines. L'immunofixation confirme le diagnostic et en précise l'isotype.

Diagnostic différentiel
- Hypergammaglobulinémie polyclonale : aspect de « colline ».
- Carence martiale : élévation des bêtaglobulines.

Étiologie
- Hémopathies lymphoïdes +++ : myélome, maladie de Waldenström, LLC.
- Maladies auto-immunes, infections virales, déficits immunitaires.
- MGUS +++ (taux < 30 g/l, plasmocytose médullaire < 10 %, pas d'anémie ni insuffisance rénale, ni hypercalcémie, ni lésion osseuse).

Manifestations associées
- Manifestations « d'amont » liées à la prolifération tumorale.
- Manifestations « d'aval » liées aux propriétés physicochimiques de l'Ig monoclonale :
  - amylose AL ;
  - Randall, Fanconi ;
  - cryoglobuline, agglutinine froide, anti-myéline.

Conduite à tenir
Cf. tableau 126-2.

ITEM 143

Agranulocytose médicamenteuse : conduite à tenir

	Tour 1	Tour 2	Tour 3	Dernier tour
Date				

OBJECTIFS

- Diagnostiquer une agranulocytose médicamenteuse.
- Identifier les situations d'urgence et planifier leur prise en charge.

LIENS TRANSVERSAUX

ITEM 163 Fièvre aiguë chez un malade immunodéprimé.

ITEM 172 Automédication.

ITEM 173 Prescription et surveillance des antibiotiques.

ITEM 181 Iatrogénie. Diagnostic et prévention.

ITEM 203 Fièvre aiguë chez l'enfant et chez l'adulte. Critères de gravité d'un syndrome infectieux.

Sujets tombés aux concours de l'Internat et aux ECN : 1999, 2000



- 1999 (zone Nord) : hyperthermie brutale et angine ulcéronécrotique chez une jeune femme migraineuse.

1) Éléments diagnostiques cliniques et biologiques d'une agranulocytose médicamenteuse.
2) Conduite à tenir en urgence.
3) Mesures préventives à prendre au décours de l'épisode.

- 2 000 (zone Nord) : cas similaire au précédent avec en plus la notion d'aggravation respiratoire possible d'une infection pulmonaire lors de la régénération granuleuse.

CONSENSUS 

- Aucune conférence de consensus n'existe à ce jour sur ce thème.

POUR COMPRENDRE…

- Chez l'adulte, une neutropénie est définie par un nombre de polynucléaires neutrophiles (PN) dans le sang < 1 800/mm^3.
- Une neutropénie expose à un risque infectieux, notamment bactérien, accru. Le risque d'infection grave est faible pour un chiffre de PN > 800/mm^3. Il devient important pour un chiffre de PN < 500/mm^3.

■ On distingue les neutropénies chroniques et les neutropénies d'apparition aiguë, souvent très profondes.

■ **Une agranulocytose est définie par un chiffre de PN < 500/mm³.** Elle est le plus souvent d'origine médicamenteuse.

I. PHYSIOPATHOLOGIE

Le mécanisme peut être de deux types :

■ **immunologique** (ex. : noramidopyrine) :
- installation brutale (quelques jours),
- nécessité d'une sensibilisation antérieure ou alors traitement prolongé (> 8 jours),
- indépendant de la dose,
- formation d'un complexe antigène (= médicament)/anticorps à la surface de la cellule, entraînant sa destruction,
- cette destruction peut se faire au niveau :
  - soit des précurseurs granuleux ;
  - soit du PN ;

■ **toxique** (ex. : phénothiazines, telles que la chlorpromazine) :
- installation plus progressive,
- pas de sensibilisation antérieure. Traitement prolongé (parfois plusieurs semaines),
- dépendant de la dose (toxicité cumulative),
- cytotoxicité directe du médicament.

II. MÉDICAMENTS RESPONSABLES

Ils sont extrêmement nombreux. Le tableau 143-I en mentionne les principaux. En règle générale, en cas d'agranulocytose, tout médicament, surtout s'il a été introduit récemment, doit être considéré comme potentiellement responsable et si possible arrêté.

Tableau 126-1. Principaux médicaments responsables d'agranulocytoses.

Anti-infectieux	**Sulfamides** (cotrimoxazole *(Bactrim)*) Chloramphénicol Pénicilline Céphalosporine Rifampicine Isoniazide Antirétroviraux (AZT) Quinine Pyriméthamine *(Malocide, Fansidar)*
Anticonvulsivants	Diazépam *(Valium)* Phénytoïne *(Dihydan, Dilantin)* Carbamazépine *(Tégretol)*

Tableau 126-1. Principaux médicaments responsables d'agranulocytoses. (suite)

Antalgiques et anti-inflammatoires	**Noramidopyrine** *(Viscéralgine forte*[1] AINS Allopurinol *(Zyloric)* Colchicine Sels d'or D-pénicillamine *(Trolovol)*
Psychotropes	Chlorpromazine *(Largactil)* Clomipramine *(Anafranil)* Méprobamate *(Équanil)*
Anti-ulcéreux	Cimétidine *(Tagamet)* Ranitidine *(Raniplex)*
Cardiologie	Diurétiques thiazidiques IEC *(Captopril)* Propanolol *(Avlocardyl)* Isopyramide *(Rythmodan)* Ticlopidine *(Ticlid)*
Antithyroïdiens	**Carbimazole** *(Néomercazol)*

1. La noramidopyrine *(Viscéralgine forte)* a été retirée du marché.

III. DIAGNOSTIC POSITIF

A. Circonstances de découverte

- Fortuite (hémogramme systématique).
- Syndrome infectieux :
  - fièvre isolée (la diminution des PN expliquant l'absence de foyer cliniquement ou radiologiquement apparent),
  - **angine ulcéronécrotique**[1],
  - cellulite périnéale,
  - pneumopathie, sepsis grave ITEM 203.

B. Examen clinique

- Interrogatoire précis +++ (traitements en cours, prise médicamenteuse récente, autoprescription).
- Malade dévêtu ; doit concerner tous les appareils sans exception.
- Prise de la température +++.
- **Recherche d'une porte d'entrée** +++. 0
- **Examen du périnée et de la marge anale** +++. 0
- Recherche de signes de gravité (défaillances d'organes, sepsis sévère, choc septique).
- Absence de syndrome tumoral +++.

C. Examens complémentaires à visée diagnostique

- Hémogramme :
  - leuconeutropénie (PN < 500/mm^3) ;

1. Concours Internat 1999, 2000.

– autres lignées, en règle générale, normales (thrombopénie et anémie modérées parfois présentes).

- **Myélogramme :**
  – richesse normale (pauvre dans certains mécanismes toxiques) ;
  – absence d'envahissement ;
  – absence complète de lignée granuleuse si les éléments les plus matures ainsi que les précurseurs sont touchés ;
  – mais l'aspect le plus typique est une disparition seulement des éléments matures de la lignée granuleuse, avec un **aspect de « pseudoblocage » de maturation au stade du promyélocyte** ;
  – un excès de myéloblastes et de promyélocytes traduit un début de régénération et laisse envisager une remontée rapide des PN.

IV. CONDUITE À TENIR

Il s'agit d'une **urgence thérapeutique**. Pronostic vital engagé (risque de choc septique).

A. Premières mesures

- Hospitalisation si possible en milieu spécialisé (hématologie), en chambre seule (isolement).
- **Mesures d'asepsie** strictes : masque, surblouse, gants (après lavage des mains ++) et surchaussures.
- Voie d'abord veineuse et mise en conditions du malade.
- Prise en charge d'une défaillance hémodynamique (remplissage vasculaire), d'une défaillance respiratoire (oxygénothérapie).
- **Arrêt** de tous les médicaments non indispensables, et surtout du ou des médicaments en cause.

B. Examens à visée microbiologique

Ne doivent pas retarder la mise en route du traitement.

- Hémocultures, ECBU, coproculture si diarrhée.
- **Prélèvement d'une porte d'entrée**.
- Radiographie thoracique.

C. Antibiothérapie ITEM 173

- En cas de fièvre et/ou de foyer infectieux.
- **En urgence**, après réalisation des prélèvements à visée microbiologique, mais sans attendre le résultat de ceux-ci.
- **Intraveineuse, bactéricide, probabiliste et à large spectre** :
  – bêtalactamine de large spectre (ex. : pipéracilline + tazobactam), seule en l'absence de signe clinique de gravité ;
  – association d'un aminoside en cas de signes cliniques de gravité ;

– association d'un glycopeptide (vancomycine, teicoplanine) en cas de point d'appel cutané (activité antistaph. +++) ;

– association d'un anti-anaérobie (métronidazole) en cas de cellulite, de point d'appel dentaire, de diarrhée ;

– association d'une fluoroquinolone en cas de point d'appel pulmonaire.

■ Secondairement adaptée aux germes identifiés (mais documentation dans moins de la moitié des cas…).

■ **Reconsidérée et élargie toutes les 48 à 72 h en cas de persistance de la fièvre :**

– ajout d'un glycopeptide si celui-ci non instauré d'emblée ;

– renforcement du spectre des antibiotiques sur le bacille pyocyanique avec les céphalosporines de nouvelle génération (ceftazidime, céfépime) ou les carbapénèmes (imipénème) ;

– en cas d'échec de toutes ces mesures et si neutropénie prolongée, discuter l'introduction d'un antifongique (amphotéricine B, azolés).

■ **Maintenue jusqu'à récupération granuleuse (PN > 500/mm^3) et obtention de l'apyrexie.**

D. Autres mesures

■ **Traitement d'une porte d'entrée**.

■ Facteur de croissance hématopoïétique des PN (G-CSF) :

– indiqué en cas de signes cliniques de gravité, afin de réduire la durée de neutropénie ;

– à éviter en cas de foyer pulmonaire ou de signes respiratoires (risque d'aggravation respiratoire en sortie d'aplasie).



■ **Contre-indication à vie du ou des médicaments en cause** (ainsi que les substances contenant le même principe actif), dont la liste est à fournir au patient.

■ Signalisation au centre régional de pharmacovigilance.

E. Évolution

■ Favorable le plus souvent.

■ Après arrêt du médicament en cause, récupération granuleuse en 1 à 2 semaines (souvent annoncée par une monocytose sanguine transitoire et parfois une myélémie), et disparition des signes infectieux.

■ Connaître toutefois lors de la récupération granuleuse :

– le risque d'aggravation d'une pneumopathie ;

– en cas de cellulite, d'abcès, le risque d'apparition d'une collection pouvant nécessiter un drainage.

V. DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

A. Devant une neutropénie aiguë

Le diagnostic d'agranulocytose médicamenteuse est en général facile.

- L'excès possible de promyélocytes au myélogramme peut faire discuter une LAM 3, mais il n'y pas de CIVD, ni de corps d'Auer.
- Certaines infections sévères, notamment bactériennes, peuvent être à l'origine d'une neutropénie profonde. La neutropénie est alors la conséquence de l'infection et non pas la cause.
- Certaines infections virales peuvent également donner des neutropénies aiguës et profondes.

B. Neutropénies chroniques

- **Pseudoneutropénies :**
  - par excès de margination ;
  - fréquentes dans la population noire ;
  - en général modérées et asymptomatiques.
- **Toxiques :**
  - radiothérapie ;
  - médicaments (liste non exhaustive !) :
    - anticancéreux,
    - sulfamides (cotrimoxazole *[Bactrim]*),
    - psychotropes, AINS... ;
  - alcoolisme.
- Infections virales :
  - hépatites ;
  - rougeole, rubéole, MNI... ;
  - VIH.
- Affections endocriniennes :
  - dysthyroïdies ;
  - maladie d'Addison.
- Carences vitaminiques (B12-folates), carence martiale.
- Hémopathies malignes :
  - leucémie à tricholeucocytes ;
  - myélodysplasies ;
  - leucémie à LGL.
- Hypersplénisme.
- Maladies auto-immunes : lupus, PR (syndrome de Felty : PR + splénomégalie + neutropénie).
- Neutropénies auto-immunes (anticorps anti-PN).
- Neutropénies congénitales (rares) :

– maladie de Kostman (agranulocytose génétique infantile) ;
– maladie de Schwachman ;
– maladie de Chediak-Higashi ;
– neutropénie cyclique.

Référence

Dreyfus B. *L'Hématologie de Bernard Dreyfus*. Flammarion Médecine Sciences.

Fiche **Dernier tour**

Agranulocytose médicamenteuse

- Agranulocytose = PN < 500/mm^3.
- Risque infectieux majeur (bactérien ++).

Physiopathologie

Mécanisme immunologique	Mécanisme toxique
Début brutal	Début plus progressif
Sensibilisation antérieure	Traitement prolongé (7 à 15 j)
Dose indépendant	Dose dépendant
complexe médicament-anticorps, puis destruction de la cellule	Cytotoxicité directe du médicament
Autres lignées normales Moelle riche	Parfois autres lignées modérément touchées Parfois moelle pauvre

Principaux médicaments responsables d'agranulocytoses : *cf.* tableau 143-1.

Médicaments en cause
Tout médicament peut être potentiellement responsable.

Examen clinique
- Interrogatoire minutieux +++.
- Prise de la température.
- **Recherche foyer infectieux** 0.
- **Recherche d'une porte d'entrée** 0.
- **Examen du périnée et de la marge anale** 0.

Examens complémentaires
- Hémogramme : PN < 500/mm^3
- Myélogramme :
  - absence de PN ;
  - pseudo-blocage de maturation au stade de promyélocyte.
- **Examens à visée microbiologique** +++ 0.

Traitement
- Urgence vitale (risque de choc septique).
- Isolement.
- **Arrêt du ou des médicaments imputables** 0.
- Antibiothérapie large spectre, bactéricide, probabiliste, jusqu'à récupération granuleuse :
  - bêtalactamine large spectre (pipéracilline + tazobactam) seule en l'absence de critères de gravité ;
  - association d'un aminoside en présence de critères de gravité ;
  - glycopeptide (activité anti-staph. ++) en cas de point d'appel cutané ;
  - reconsidérée toutes les 48-72 heures selon la persistance ou non des signes infectieux.
- **Traitement d'une porte d'entrée** 0.
- **Contre-indication à vie du ou des médicaments en cause** 0.
- Alerter la pharmacovigilance.

ITEM 161

Dysmyélopoïèse

	Tour 1	Tour 2	Tour 3	Dernier tour
Date				

OBJECTIFS

- Diagnostiquer une dysmyélopoïèse.

LIENS TRANSVERSAUX

ITEM 162 Leucémies aiguës.

ITEM 178 Transfusion sanguine et produits dérivés du sang : indications, complications. Hémovigilance.

ITEM 297 Anémie.

ITEM 316 Hémogramme : indications et interprétation.

Sujets tombés aux concours de l'Internat et aux ECN



- Aucun sujet n'est tombé sur ce thème entre 1995 et 2005.

CONSENSUS

- Aucune conférence de consensus n'existe à ce jour sur ce thème.
- On peut en revanche se reporter aux **recommandations du Groupe français des myélodysplasies** (mars 2006) disponibles sur Internet.

POUR COMPRENDRE…

- Les **syndromes myélodysplasiques (SMD)** sont des affections clonales des cellules souches myéloïdes.
- Ils se caractérisent par des anomalies morphologiques qualitatives d'une ou plusieurs lignées myéloïdes.
- Ils sont responsables d'une hématopoïèse inefficace, et donc de cytopénies d'origine centrale contrastant avec une moelle de richesse généralement conservée.
- Des manifestations dysimmunitaires peuvent également y être associées.
- L'évolution est marquée par le risque de transformation en leucémie aiguë myéloïde, de mauvais pronostic car fréquemment chimiorésistante.

I. ÉPIDÉMIOLOGIE

- Incidence de l'ordre de 5 pour 100 000/an.
- Affection du sujet âgé : médiane d'âge de 70 ans.
- 10 % des cas seulement surviennent chez l'adulte de moins de 50 ans.
- Il s'agit de pathologies très rares chez l'enfant.

II. ÉTIOLOGIE

- Inconnue dans la majorité des cas (80 %).
- Chimiothérapie anticancéreuse :
  - principalement agents alkylants (chlorambucil, melphalan, cyclophosphamide) ;
  - analogues des purines (plus récemment incriminés) (fludarabine) ;
  - autogreffe de cellules souches périphériques.
- Toxiques :
  - benzène et ses dérivés ;
  - radiations ionisantes.
- Prédispositions génétiques :
  - Trisomie 21 ;
  - anémie de Fanconi ;
  - maladie de Schwachman-Diamond ;
  - neurofibromatose ;
  - autres : syndrome de Noonan, cytopathies mitochondriales.

III. PRÉSENTATION

A. Manifestations cliniques

1. Conséquences des cytopénies

- Syndrome anémique (surtout si cardiopathie sous-jacente) ITEM 297.
- Syndrome hémorragique (spontané ou provoqué).
- Infections à répétition, liées à la neutropénie.

2. Syndrome tumoral

Inhabituel, sauf dans les leucémies myélomonocytaires chroniques (LMMC), où une splénomégalie est possible.

3. Manifestations auto-immunes

- Vasculites :
  - vasculites leucocytoplasiques ;
  - périartérites noueuses ;
  - granulomatoses de Wegener.
- Polychondrite atrophiante.
- Dermatoses neutrophiliques (Syndrome de Sweet, *Pyoderma gangrenosum*).
- Polyarthrites, glomérulonéphrites.

B. Manifestations biologiques

1. Anomalies de l'hémogramme ITEM 316

- **Anémie** (90 % des SMD) :
  - le plus souvent macrocytaire ou normocytaire, arégénérative ;
  - anomalies (non spécifiques) des globules rouges sur le frottis :
    - anisocytose,
    - poïkilocytose.
- **Neutropénie** (30 % des SMD) :
  - souvent modérée ;
  - anomalies des polynucléaires neutrophiles sur le frottis (hypersegmentation, dégranulation, **pseudo-Pelger**).
- **Thrombopénie** (30 % des SMD) :
  - souvent modérée ;
  - plaquettes géantes sur le frottis.
- Autres :
  - hypermonocytose (> 1 000/mm^3) (LMMC) ;
  - thrombocytose (syndrome 5q-) ;
  - hyperéosinophilie ;
  - hémolyse intramédullaire.

2. Manifestations auto-immunes

- Anémies hémolytiques auto-immunes.
- Thrombopénies auto-immunes.
- Anticorps anti-nucléaires, ANCA.

C. Diagnostic positif

- **Myélogramme :**
  - moelle habituellement de richesse normale ;
  - établit le diagnostic en montrant des anomalies morphologiques sur une ou plusieurs des lignées myéloïdes :
    - **dysgranulopoïèse** : hyposegmentation des PN (= **pseudo-Pelger**) *(fig. 161-1)*, dégranulation ;
    - **dysérythropoïèse** : cytoplasme feuilleté, ponctuations basophiles, polynucléation,
    - **dysmégacaryopoïèse** : micromégacaryocytes (syndrome 5q-) *(fig. 161-2)* ;
  - permet d'avancer dans la classification de la myélodysplasie :
    - pourcentage de blastes,
    - présence de sidéroblastes en couronne à la coloration de Perls, en cytochimie *(fig. 161-3)*.



Fig. 161-1. PN hyposegmentés (pseudo-Pelger) (© Docteur Marie-Thérèse Daniel). *(voir cahier couleurs)*

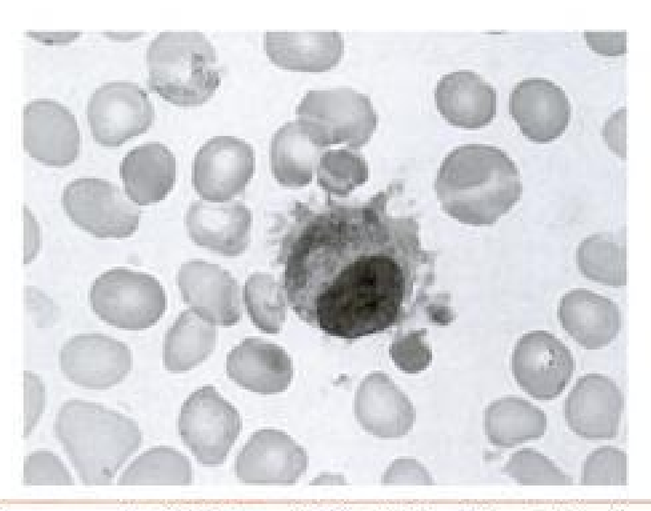


Fig. 161-2. Micromégacaryocyte (© Docteur Marie-Thérèse Daniel). *(voir cahier couleurs)*

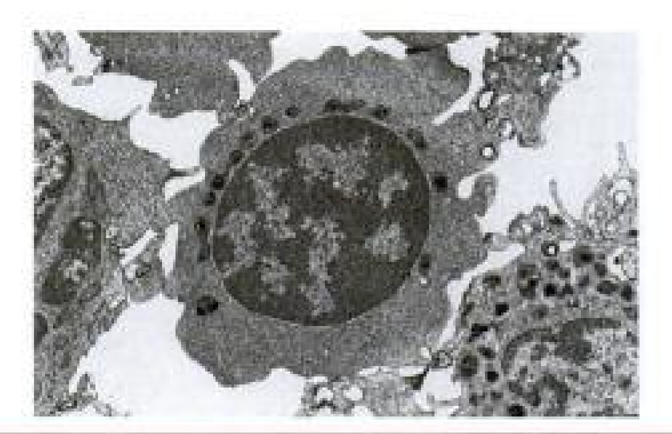


Fig. 161-3. Sidéroblaste en couronne (© Docteur Marie-Thérèse Daniel). *(voir cahier couleurs)*

- **Caryotype** : prélevé lors du myélogramme, il permet en cas d'anomalies évocatrices (5q-, monosomie 7, trisomie 8) de :
  - conforter le diagnostic ;
  - préciser le pronostic.
- **Biopsie ostéomédullaire seulement si :**
  - myélogramme non informatif ;
  - fibrose médullaire.

Fiche **Dernier tour**

Dysmyélopoïèse

Définition

- Affections clonales des cellules souches myéloïdes, se traduisant par des cytopénies et des anomalies morphologiques d'une ou plusieurs lignées myéloïdes.
- Risque évolutif : transformation en leucémie aiguë myéloïde (LAM).
- Affection du sujet âgé (médiane d'âge : 70 ans).

Étiologie

- **Idiopathique (80 %).**
- **Secondaire :**
  - chimiothérapie anticancéreuse (alkylants ++) ;
  - radiothérapie ;
  - toxiques ;
  - constitutionnel : trisomie 21, maladie de Fanconi…

Diagnostic

- Clinique :
  - en relation avec les cytopénies (syndrome anémique ++) ITEM 297 ;
  - syndrome tumoral rare ;
  - manifestations auto-immunes.
- Biologique :
  - anomalies de l'hémogramme ITEM 316 :
    - portant sur une ou plusieurs lignées,
    - dominées par l'anémie,
    - anomalies morphologiques au frottis ;
  - stigmates d'auto-immunité ;
  - diagnostic positif = myélogramme (anomalies qualitatives, richesse normale) + caryotype.

Diagnostic différentiel

- Carences vitaminiques.
- Médicaments.
- Syndrome inflammatoire.
- VIH.
- Hépatopathies, alcool.

Classifications

- **Classification FAB :**
  - **anémie réfractaire :**
    - < 1 % blastes sur le frottis sanguin,
    - < 5 % blastes au myélogramme ;
  - **anémie réfractaire avec sidéroblastes en couronne :**
    - < 1 % blastes sur le frottis sanguin,
    - < 5 % blastes au myélogramme,
    - > 15 % sidéroblastes en couronne ;
  - **anémie réfractaire avec excès de blastes :**
    - < 5 % blastes sur le frottis sanguin,

ITEM 162

Leucémies aiguës

	Tour 1	Tour 2	Tour 3	Dernier tour
Date				

OBJECTIFS

- Diagnostiquer une leucémie aiguë.

LIENS TRANSVERSAUX

ITEM 127 Transplantation d'organes : aspects épidémiologiques et immunologiques ; principes de traitement et surveillance ; complications et pronostic ; aspects éthiques et légaux.

ITEM 161 Dysmyélopoïèse.

ITEM 178 Transfusion sanguine et produits dérivés du sang : indications, complications. Hémovigilance.

ITEM 316 Hémogramme : indications et interprétation.

ITEM 339 Troubles de l'hémostase et de la coagulation.

Sujets tombés aux concours de l'Internat et aux ECN



- Aucun sujet n'est tombé sur ce thème entre 1995 et 2005.



- Aucune conférence de consensus n'existe à ce jour sur ce thème.

POUR COMPRENDRE...

- Les leucémies aiguës (LA) sont des proliférations clonales de cellules médullaires immatures, appelées blastes, envahissant la moelle osseuse et parfois le sang.
- Elles peuvent toucher les lignées myéloïdes (leucémies aiguës myéloblastiques : LAM) ou les lignées lymphoïdes (leucémies aiguës lymphoblastiques : LAL).
- Les conséquences de cette prolifération sont :
  - l'inhibition de l'hématopoïèse normale conduisant à un syndrome d'insuffisance médullaire ;
  - l'envahissement d'organes, hématopoïétiques (ganglions, rate) ou non (gencives, peau...), à l'origine d'un syndrome tumoral.

- Le diagnostic de LA peut constituer une urgence :
  - infectieuse : neutropénie fébrile ;
  - transfusionnelle : anémie mal tolérée, coagulation intravasculaire disséminée ;
  - métabolique : syndrome de lyse tumorale.
- La présentation clinicobiologique, le traitement et le pronostic varient selon le type de LA. Il existe en particulier des entités définies par la présence d'anomalies cytogénétiques et moléculaires qui leur sont propres.

I. ÉPIDÉMIOLOGIE

A. Incidence

- L'incidence globale des LA est de 3/100 000/an.
- Les LAM représentent 80 % des LA de l'adulte et 20 % des LA de l'enfant. Leur incidence augmente avec l'âge avec un âge médian de survenue aux alentours de 65 ans.
- Les LAL représentent 80 % des LA de l'enfant (c'est le premier cancer de l'enfant) et 20 % des LA de l'adulte, avec un pic de fréquence vers l'âge de 3 ans.

B. Étiologie

- Dans la majorité des cas, aucun facteur étiologique n'est retrouvé.
- Prédispositions génétiques (enfant ++) :
  - trisomie 21 (LAM 7 fréquentes) ;
  - anémie de Fanconi et syndrome de Shwachman-Diamond (maladies génétiques associant un syndrome malformatif et une insuffisance médullaire) ;
  - neurofibromatose.
- Facteurs favorisants :
  - exposition à une chimiothérapie anticancéreuse (surtout LAM) :
    - principalement agents alkylants (chlorambucil, melphalan, cyclophosphamide),
    - VP16, anthracyclines,
    - autogreffe de cellules souches périphériques ;
  - exposition à une radiothérapie ;
  - exposition à des toxiques (exposition professionnelle ++) :
    - benzène et ses dérivés,
    - radiations ionisantes.
- LA secondaires :
  - syndromes myélodysplasiques (seulement LAM) ITEM 161 ;
  - syndromes myéloprolifératifs.

II. PRÉSENTATION

A. Clinique

1. Syndrome d'insuffisance médullaire

- **Syndrome infectieux** secondaire à la neutropénie :
  - parfois infections sévères : sepsis sévère, cellulites, angines ulcéronécrotiques ;
  - fièvre prolongée ;
  - l'examen clinique doit être complet à la recherche d'un foyer infectieux et d'une **porte d'entrée** (pulmonaire, cutanée, digestive…) ; 0
  - ne pas oublier l'**examen du périnée et de la marge anale** (risque d'abcès, de cellulite grave). 0
- **Syndrome anémique :**
  - asthénie, pâleur, tachycardie ;
  - syndrome neuro-anémique (vertiges, acouphènes…) ;
  - le plus important est d'en apprécier la tolérance : 0
    - sur le plan respiratoire : polypnée, détresse respiratoire secondaires à l'hypoxie,
    - sur le plan cardiovasculaire : aggravation d'une coronaropathie sous-jacente (ECG +++), insuffisance cardiaque à haut débit notamment en cas de cardiopathie sous-jacente ; 0
  - un souffle éjectionnel (lié à l'hyperdébit) au foyer aortique est fréquent.
- **Syndrome hémorragique :**
  - purpura, pétéchies, ecchymoses dues à la thrombopénie ;
  - épistaxis, gingivorragies fréquentes ;
  - il faut savoir rechercher un syndrome hémorragique grave (hémorragies muqueuses, hémorragies digestives, hémorragie méningée) notamment en cas de syndrome de consommation (CIVD, fibrinolyse) associé. 0

2. Syndrome tumoral

- **Sont évocateurs de LAL :**
  - adénopathies multiples ;
  - hépatosplénomégalie ;
  - **gros testicules** +++ ; 0
  - signe de la **houppe du menton** (anesthésie ou hypoesthésie dans le territoire du V_3), par envahissement neuroméningé, quasi pathognomonique ;
  - compression médiastinale responsable d'un syndrome cave supérieur, d'une insuffisance respiratoire (lymphome lymphoblastique ++).
- **Sont évocateurs de LAM :**
  - atteinte cutanée (LAM 5) ;
  - hypertrophie gingivale (LAM 5) ;

– chloromes (= tumeurs myéloïdes extramédullaires), de localisation cutanée, osseuse, orbitaire… (toutes les localisations sont en fait possibles) ;

– syndrome de leucostase (LAM hyperleucocytaires ++), par obstruction des cellules blastiques dans les circulations pulmonaire et cérébrale :

- détresse respiratoire (SDRA possible),
- syndrome confusionnel.

3. Autres

- Altération de l'état général.
- Douleurs osseuses.
- Douleurs musculaires.

B. Biologiques

- Hémogramme :

– le diagnostic est souvent suspecté sur un hémogramme de ville, montrant une hyperleucocytose avec neutropénie (les blastes étant souvent comptés par l'automate parmi les lymphocytes ou les monocytes), anémie et thrombopénie ;

– à l'hôpital, le diagnostic est confirmé après examen du frottis sanguin, montrant la présence de cellules blastiques ;

– un pourcentage de blastes > 20 % permet déjà d'établir le diagnostic de LA.

- Rechercher un **syndrome de lyse tumorale** :

– secondaire à la destruction spontanée des cellules blastiques, du fait de leur fort index de prolifération ;

– il associe :

- hyperkaliémie,
- hyperphosphorémie, et l'hypocalcémie qui en résulte par formation de complexes de phosphate de calcium dont le risque est de précipiter dans le rein (néphrocalcinose),
- hyperuricémie (risque de crise de goutte, de néphropathie urique par précipitation d'acide urique dans les tubules rénaux),
- augmentation des LDH.

- Rechercher un **syndrome de consommation** (CIVD, fibrinolyse) ITEM 339.
- Autres examens à réaliser en urgence :

– prélèvements à visée microbiologique si fièvre (hémocultures, ECBU, porte d'entrée éventuelle) ;

– groupage sanguin (ABO, rhésus, RAI) ;

– radiographie thoracique.

III. DIAGNOSTIC

A. Positif

Il repose sur le **myélogramme** qui :

- établit (notamment en l'absence de blastes sur le frottis sanguin) ou confirme le diagnostic de LA, en précise le type ;
- permet la recherche d'anomalies cytogénétiques et moléculaires dont l'incidence pronostique et thérapeutique peut être importante.

1. Réalisation du myélogramme

- Le plus souvent par ponction sternale, 1 à 2 doigts en dessous de la fourchette sternale.
- Il existe des contre-indications à la ponction sternale :
  - antécédent de sternotomie ;
  - enfant (os non ossifié) ;
  - antécédent d'irradiation thoracique = pas de danger à effectuer le geste mais la moelle est alors le plus souvent inaspirable.
- Dans ces derniers cas, le myélogramme est réalisé en crête iliaque postérieure ou antérieure (si décubitus ventral impossible).
- Les troubles de l'hémostase ne sont constituent pas une contre-indication.
- Déroulement de l'examen :
  - anesthésie locale *(patch Emla)* ou mieux, inhalation de protoxyde d'azote ;
  - ponction dans l'os, et retrait du mandrin ;
  - aspiration à l'aide d'une seringue de 20 mL d'une toute petite quantité de moelle (sinon risque de dilution) qui est alors immédiatement étalée sur des lames de verre (frottis médullaire), afin d'être colorées ;
  - en cas de recherches cytogénétiques et/ou moléculaires, 1 à 2 mL supplémentaires de moelle sont aspirés et placés dans des milieux adaptés.

2. Analyses faites sur le myélogramme

- **Cytologie** = analyse au microscope du frottis médullaire :
  - diagnostic : **blastes > 20 %** ;
  - description des cellules blastiques :
    - taille, rapport nucléocytoplasmique,
    - noyau : chromatine fine, nucléolée,
    - cytoplasme : basophilie, présence (plutôt LAM) ou non (plutôt LAL) de granulations, de **corps d'Auer** ;
  - **la présence de corps d'Auer** *(fig. 162-1)* (fins bâtonnets de teinte rouge dans le cytoplasme) **permet d'affirmer la nature myéloïde.** Leur absence ne permet pas pour autant d'affirmer la nature lymphoïde et doit alors faire réaliser une étude cytochimique ou immunophénotypique.

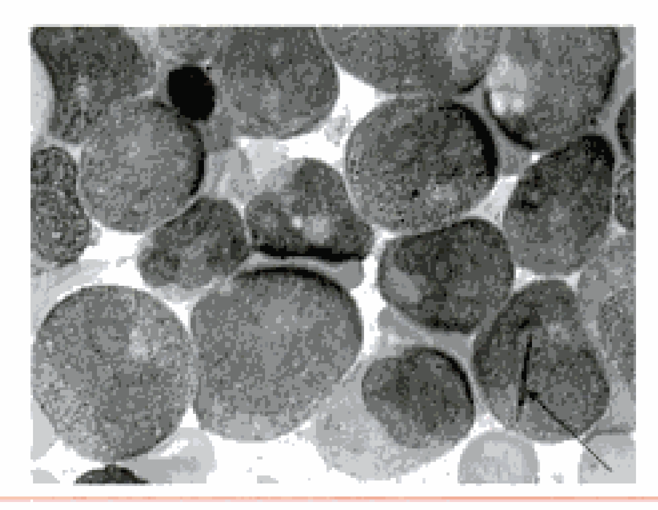


Fig. 162-1. Blastes myéloïdes avec corps d'Auer (© Docteur Marie-Thérèse Daniel). *(voir cahier couleurs)*

- Recherche de signes de dysplasies sur les trois lignées, en cas de suspicion de LA secondaire ITEM 161.
- **Cytochimie** : étude des blastes après test à la myéloperoxidase (MPO) (différenciation LAM/LAL) :
  - **permet d'affirmer la nature myéloïde si plus de 3 % des blastes sont MPO positifs ;**
  - en cas de négativité, ne permet pas pour autant d'affirmer la nature lymphoïde et doit alors faire réaliser une étude immunophénotypique.
- **Immunophénotypage** des cellules blastiques :
  - étude, en cytométrie de flux, des marqueurs de différenciation (CD = classes de différenciation) présents à la surface des cellules blastiques ;
  - permet la distinction entre LAM et LAL si analyses cytologiques et cytochimiques insuffisantes :
    - marqueurs myéloïdes : CD11, CD13, CD33,
    - marqueurs lymphoïdes : B (CD10, CD19, CD20, CD22 CD79a) ou T (CD2, CD3, CD4, CD5, CD7, CD8),
    - de préciser, en cas de LAL, le type précis de celle-ci.
- **Cytogénétique et biologie moléculaire** : intérêt dans le diagnostic et le suivi (maladie résiduelle) :
  - recherche d'anomalies chromosomiques (translocations ++) et de leurs transcrits moléculaires correspondants ;
  - étude du réarrangement des gènes des récepteurs aux antigènes (LAL) :
    - gène des chaînes lourdes d'Ig (LAL de la lignée B),
    - gène du récepteur T à l'antigène (TCR) (LAL de la lignée T).

3. Autres

- La biopsie ostéomédullaire est inutile au diagnostic. Sa réalisation n'est justifiée qu'en cas d'échec du myélogramme, notamment si la moelle est inaspirable en raison d'une myélofibrose associée (LAM 7).

■ Élévation du lysozyme sanguin et urinaire dans les formes avec contingent monocytaire (LAM 4, LAM 5).

B. Différentiel

Il s'agit essentiellement, notamment chez l'enfant, des syndromes mononucléosiques dont l'aspect cytologique peut évoquer une LAL.

L'analyse du contexte permet de relever le diagnostic.

IV. LEUCÉMIES AIGUËS MYÉLOBLASTIQUES

A. Classifications et formes cliniques

1. Classification FAB (*French-American-British*) (1976)

■ **LAM 0 : indifférenciée (3-5 %)**

– MPO négative en cytochimie, mais positive en immunochimie ;

– immunophénotypage utile au diagnostic : présence des marqueurs myéloïdes (CD13, CD33), du CD34 ;

– mauvais pronostique.

■ **LAM 1 : myéloblastique sans différenciation (15-20 %)**

– les cellules plus matures de la lignée granuleuse (à partir du stade de promyélocytes) sont < 10 %.

■ **LAM 2 : myéloblastique avec différenciation (25-30 %)**

– Les cellules plus matures de la lignée granuleuse (à partir du stade de promyélocytes) sont > 10 %.

■ **LAM 3 : promyélocytaire (5-10 %)**

– Corps d'Auer en fagots (pathognomonique) *(fig. 162-2)*.

■ **LAM 4 : myélomonocytaire (20-30 %)**

– Aspect monocytoïde des blastes.

■ **LAM 5 : monoblastique (10 %)**

– LAM 5a : sans différenciation (monoblastes > 80 % des cellules monocytaires) ;

– LAM 5b : avec différenciation (monoblastes < 80 % des cellules monocytaires, présence de monocytes plus différenciés).

■ **LAM 6 : érythroblastique (3-5 %)**

■ **LAM 7 : mégacaryoblastique (5 %)**.

2. Formes cliniques particulières

De la classification FAB, on peut déjà tirer des formes cliniques particulières par leur présentation et/ou leurs caractéristiques biologiques et notamment cytogénétiques :

■ **LAM 2 avec translocation t(8;21) :**

– 40 à 50 % des LAM 2,

– transcrits de fusion *AML1-ETO* en biologie moléculaire,

– tumeurs myéloïdes extramédullaires (chloromes) fréquemment associées,

– forme de meilleur pronostic ;

- **LAM : promyélocytose**

  – elle est associée à la translocation t(15;17) avec transcrits de fusion *PML-RARα* en biologie moléculaire,

  – cette translocation code pour un récepteur à l'acide rétinoïque modifié responsable d'un blocage de maturation au stade de promyélocyte, d'un excès de prolifération et d'un défaut d'apoptose,

  – CIVD quasi constante, faisant toute la gravité à la phase aiguë,

  – le traitement par acide tout-trans-rétinoïque (ATRA = *Vésanoïde*) permet de lever le blocage et, associé à la chimiothérapie conventionnelle, a permis d'en faire une forme de LA de bon pronostic ;

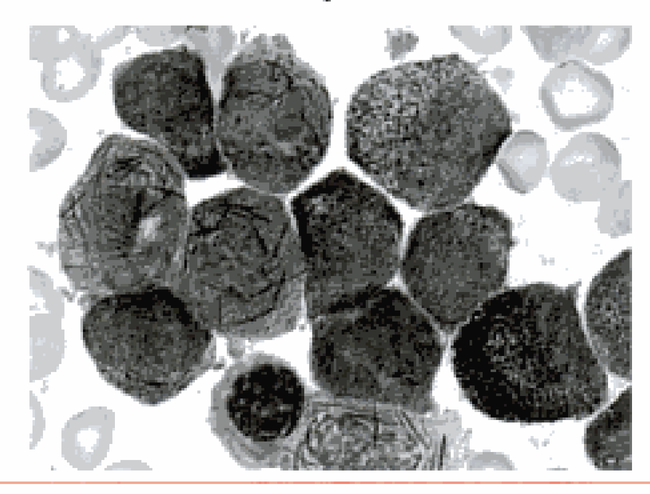


Fig. 162-2. Blastes de LAM 3 avec corps d'Auer en fagots (© Docteur Marie-Thérèse Daniel). *(voir cahier couleurs)*

- **LAM 4 éosinophile (avec inversion du chromosome 16) :**

  – environ 30 % des LAM 4,

  – cytologie : éosinophiles en excès et anormaux dans la moelle,

  – cytogénétique : inversion du chromosome 16 et transcrits *CBFβ-MYH11* en biologie moléculaire,

  – souvent hyperleucocytaire avec risque d'atteinte neuroméningée,

  – forme de meilleur pronostic ;

- **LAM hyperleucocytaires :**

  – souvent LAM 4 et LAM 5 avec risque de leucostase (surtout dans LAM 5) ;

  – localisations cutanées et hypertrophie gingivale fréquentes dans la LAM 5.

3. Classification OMS (1999)

Elle conserve, à quelques modifications près, la classification FAB mais prend en considération d'autres facteurs pronostiques, en particulier les formes avec translocations chromosomiques identifiées.

- **LAM avec translocations chromosomiques récurrentes :**

  – LAM avec t(8;21) ;

– LAM avec t(15;17) ;

– LAM avec inversion du 16 ;

– LAM avec anomalies 11q23 (réarrangements du gène MLL).

- **LAM avec myélodysplasie touchant plusieurs lignées :**

  – avec antécédent de syndrome myélodysplasique ;

  – sans antécédent de syndrome myélodysplasique.

- **LAM n'appartenant à aucune des catégories précédentes :**

  – autres catégories de la classification FAB, avec regroupement des LAM 1 et LAM 2 en une seule forme : « LAM avec maturation » ;

  – LAM avec différenciation basophile ;

  – LAM avec myélofibrose ;

  – LAM biphénotypiques : blastes portant à la fois des marqueurs de différenciation myéloïdes et lymphoïdes.

B. Facteurs pronostics

1. Défavorables

- Âge < 1 an ou > 60 ans.
- Formes secondaires.
- Atteinte neuroméningée.
- Formes hyperleucocytaires.
- Formes M0, M5, M6, M7, biphénotypiques.
- Caryotype complexe, réarrangements MLL.
- Chimiorésistance.

2. Favorables

- LAM 2 avec t(8;21).
- LAM 3.
- LAM 4 éosinophile (avec inv 16).

V. LEUCÉMIES AIGUËS LYMPHOBLASTIQUES

A. Classifications FAB et OMS

La classification FAB est actuellement peu utilisée. Elle différenciait trois sous-groupes de LAL selon la morphologie des blastes :

- LAL 1 ;
- LAL 2 ;
- LAL 3 (= leucémie de type Burkitt) actuellement classée parmi les lymphomes non hodgkiniens ITEM 164.

Elle a été remplacée par la classification OMS qui regroupe les LAL et les lymphomes lymphoblastiques (LL), du fait de l'existence d'un précurseur commun et d'une prise en charge similaire :

- LAL B/LL B ;
- LAL T/LL T.

B. Classification immunophénotypique

Les caractéristiques cytologiques *(fig. 162-3)* (blastes sans granules) et cytochimiques (MPO négative) font évoquer une LAL, qui doit être confirmée et typée (classification EGIL) par l'immunophénotypage.

1. LAL de la lignée B (80 % des LAL) *(tableau 162-1)*

- Au moins deux marqueurs B positifs parmi :
  - CD79a ;
  - CD19 ;
  - CD22.
- Et au moins trois marqueurs T négatifs parmi :
  - CD2 ;
  - CD3 ;
  - CD5 ;
  - CD7 ;
  - CD8.
- Et marqueurs myéloïdes négatifs.

Tableau 162-1. Sous-types de LAL B.

	Expression du CD10 (CALLA)	Chaînes lourdes μ intracytoplasmiques	Chaînes légères de surface (κ ou λ)
LAL BI = pro-B	–	–	–
BII = pré-pré-B (LAL commune)	+	–	–
BIII = pré-B	±	+	–
BIV = B mature	±	±	+

2. LAL de la lignée T (20 % des LAL) *(tableau 162-2)*

- Positivité de CD3 (intracytoplasmique ou de surface).
- au moins deux marqueurs B négatifs parmi :
  - CD79a ;
  - CD19 ;
  - CD22.
- Et marqueurs myéloïdes négatifs.

Tableau 162-2. Sous-types de LAL T.

	CD7	CD2 et/ou CD5 et/ou CD8	CD1a	CD3 de surface
LAL TI = pro-T (ou T précoce)	+	–	–	–
TII = pré-T	+	+	–	–
TIII = corticale (ou T intermédiaire)	±	+	+	±
TIV = T mature	±	+	–	+

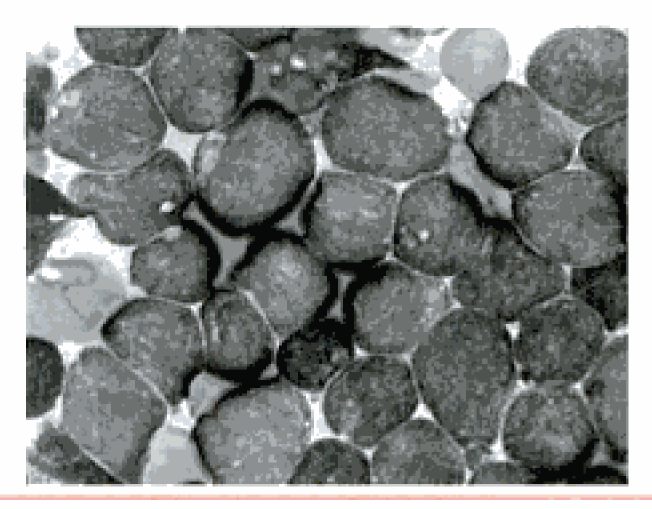


Fig. 162-3. Blastes lymphoïdes (© Docteur Marie-Thérèse Daniel). *(voir cahier couleurs)*

C. Analyses complémentaires

1. Étude du réarrangement des gènes des récepteurs aux antigènes

- Précise (si immunophénotypage insuffisant) ou confirme la lignée impliquée (B ou T) :
  - existence d'un réarrangement du gène des chaînes lourdes d'Ig : lignée B ;
  - existence d'un réarrangement du gène du TCR : lignée T.
- Intérêt dans le suivi (étude de la maladie résiduelle).

2. Index ADN = étude de la ploïdie (nombre de chromosomes)

Intérêt pronostique :

- hyperdiploïdie > 50 chromosomes = favorable ;
- hyperdiploïdie entre 47 et 50 chromosomes = intermédiaire ;
- hypodiploïdie < 40 chromosomes = défavorable.

3. Cytogénétique et biologie moléculaire

Intérêt pronostique et dans le suivi de la maladie résiduelle.

Les principales anomalies caryotypiques en cytogénétique et leurs transcrits correspondants en biologie moléculaire sont :

- **dans les LAL B :**
  - **t(9;22) (chromosome Philadelphie) = LAL Ph1 :**
    - rare chez l'enfant,
    - 25 % des LAL de l'adulte,
    - transcrit de fusion *bcr-abl*,
    - pronostic défavorable ;
  - t(12;21) :
    - 25 % des LAL B de l'enfant,
    - rare chez l'adulte,
    - transcrit de fusion *TEL-AML1* ;
  - t(1;19) : transcrit E_2A-*PBx1*,

- t(4;11) :
  - associée aux LAL B de l'enfant < 1 an,
  - réarrangement du gène MLL en biologie moléculaire,
  - pronostic défavorable ;
- dans les LAL T :
  - t(10;14) : expression de *HOX11* en biologie moléculaire,
  - t(5;14) : expression de *HOX11L2*,
  - t(1;14) : microdélétion de *TAL1*,
  - t(10;11) : *CALM-AF10*.

D. Facteurs pronostiques

1. Défavorables

- Âge > 15 ans.
- Syndrome tumoral.
- Atteinte du SNC.
- Hyperleucocytose.
- Existence d'une translocation chromosomique, notamment t(9;22) sauf t(12;21).
- Hypodiploïdie.
- Corticorésistance.

2. Favorables

- Âge entre 4 et 15 ans.
- LAL commune CD10 + (= CALLA +).
- Hyperdiploïdie.
- t(12;21).
- Corticosensibilité.

VI. LEUCÉMIES AIGUËS INDIFFÉRENCIÉES

- Non classables par les examens cytologiques et cytochimiques.
- Absence de marqueurs spécifiques des lignées myéloïdes ou lymphoïdes B ou T.
- Cellules très immatures, marqueurs très précoces à l'immunophénotypage.

VII. TRAITEMENT

A. Prise en charge en urgence

- Hospitalisation en secteur « protégé » en cas de neutropénie profonde (< 500/mm^3) :
  - chambre seule ;
  - lavage des mains, port de masque, surchaussures, charlotte et surblouse.
- **Prise en charge d'une neutropénie fébrile** ITEM 143.

- **Support transfusionnel** ITEM 178 :
  - en culots de globules rouges si anémie mal tolérée ;
  - en concentrés plaquettaires d'aphérèse (CPA) si syndrome hémorragique et/ou plaquettes < 20 000/mm^3.
- **Prévention (dans tous les cas) ou traitement du syndrome de lyse :**
  - hyperhydratation saline (sérum physiologique) ;
  - pas d'apport de potassium (même si hypokaliémie) ;
  - médications hypo-uricémiantes :
    - allopurinol *(Zyloric)* si risque d'hyperuricémie peu important,
    - rasburicase *(Fasturtec)* si risque d'hyperuricémie important.
- **traitement d'une CIVD :**
  - traitement étiologique +++ ;
  - transfusion de CPA fractionnés pour maintenir un taux > 50 000/mm^3 ;
  - héparine non fractionnée à dose isocoagulante (100 UI/kg/j) indiquée seulement dans la LAM 3 ;
  - plasma frais congelé, voire concentrés de fibrinogène si hypofibrinogénémie profonde.

Urgences vitales au diagnostic de leucémie aiguë :

- neutropénie fébrile ;
- syndrome de lyse ;
- coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) ;
- syndrome hémorragique ;
- anémie mal tolérée.

B. Chimiothérapie

1. Indications de la chimiothérapie en urgence

- Leucostase, hyperleucocytose majeure :
  - LAM : débuter hydroxyurée *(Hydréa)*, 6-mercaptopurine *(Purinéthol)* ou une première dose d'anthracyclines ;
  - LAL : débuter les corticoïdes.
- LAM 3 :
  - débuter l'ATRA ;
  - associer la dexaméthasone en prévention d'un ATRA syndrome (prise de poids, atteinte respiratoire) dû à la différenciation des blastes ;
  - associer d'emblée la chimiothérapie « conventionnelle » *(cf. infra)* en cas de LAM 3 hyperleucocytaire.

2. Principes de la chimiothérapie, hors urgence

- Examens à visée préthérapeutique :
  - sérologies VIH, hépatites ;

– échographie cardiaque (avant anthracyclines) ;

– typage HLA si sujet jeune ;

– si possible, congélation de sperme **(CECOS)**, d'ovocytes chez sujet en âge et/ou désireux d'avoir des enfants.

■ Pose d'un cathéter central une fois la CIVD corrigée et une hyperleucocytose majeure réduite.

■ LAM :

– chimiothérapie d'induction visant une rémission complète (à savoir < 5 % blastes dans la moelle) avec une association anthracyclines (3 jours) + aracytine (7 jours) (schéma « 3 + 7 ») ;

– chimiothérapie de rattrapage en cas d'échec de l'induction ;

– puis 2 à 3 cures de consolidation avec, selon les cas :

- association anthracycline + aracytine,
- aracytine à forte dose ;

– traitement d'entretien selon les cas ;

– dans la LAM 3, l'ATRA est associé durant les phases d'induction et de consolidation puis poursuivi en traitement d'entretien ;

– prophylaxie neuroméningée : PL avec injections intrathécales de chimiothérapie (méthotrexate, aracytine) dans les formes hyperleucocytaires, les LAM 4 éosinophiles et les formes avec atteinte du SNC.

■ LAL :

– préphase de corticoïdes (8 à 10 jours) ;

– chimiothérapie d'induction comportant vincristine, cyclophosphamide, anthracyclines, asparaginase et corticoïdes ;

– chimiothérapie de rattrapage en cas d'échec de l'induction ;

– chimiothérapies de consolidation sous forme de cycles rapprochés associant diversement de fortes doses d'aracytine, méthotrexate, asparaginase, cyclophosphamide, vincristine et corticoïdes ;

– chimiothérapie d'entretien par 6-mercaptopurine et méthotrexate *per os* ;

– prophylaxie neuroméningée : PL avec injections et irradiation encéphalique ;

– cas particulier des LAL Ph1 : association de l'inhibiteur de tyrosine kinase de *bcr-abl* : imatinib *(Glivec)* à la chimiothérapie conventionnelle.

■ Dans tous les cas, mesures associées à l'aplasie postchimiothérapie :

– secteur « stérile » sous flux laminaire (prévention de l'aspergillose pulmonaire invasive) notamment en cas d'aplasie prolongée ;

– **décontamination digestive** et nourriture « protégée » ;

– prise en charge d'une aplasie fébrile ;

– support transfusionnel.

C. Allogreffe de moelle ITEM 127

1. Principes

L'allogreffe de moelle constitue dans les LA (en dehors du cas particulier de la LAM 3) le traitement le plus efficace contre le risque de rechute et le seul traitement potentiellement curateur. Son efficacité repose :

- sur un conditionnement (chimiothérapie intensive : cyclophosphamide à forte dose, busulfan… ± irradiation corporelle totale [ICT]) permettant une réduction de la masse tumorale et la prise du greffon ;
- sur un effet antitumoral du greffon : effet « *graft versus leukemia* » (= effet GVL).

2. Indications

- Hémopathies malignes :
  - **leucémies aiguës** ++ :
    - indiquée en 1re ligne dans les formes de mauvais pronostic (ex. : LAM 0, LAL Ph1…) ou réfractaires au traitement,
    - à discuter en 1re ligne dans les LAM sans caractéristique cytogénétique favorable, en cas de donneur familial,
    - en traitement de rechute ;
  - **myélodysplasies de mauvais pronostic du sujet jeune ;**
  - LMC du sujet jeune, en rechute après traitement par inhibiteurs de tyrosine kinase de *bcr-abl* (imatinib : *Glivec*) ;
  - LLC du sujet jeune, avec facteurs de mauvais pronostic (notamment cytogénétiques) ;
  - lymphomes malins en échec de la chimiothérapie.
- Affections non malignes :
  - **aplasie médullaire sévère ;**
  - hémoglobinurie paroxystique nocturne ;
  - maladie de Fanconi ;
  - hémoglobinopathies (thalassémie, drépanocytose sévères) ;
  - déficits immunitaires sévères (SCID, Wiscott-Aldrich).

3. Conditions de réalisation

- **Existence d'un donneur HLA compatible :**
  - familial (fratrie) : **allogreffe géno-identique** ;
  - non apparenté (fichier international) : **allogreffe phéno-identique** ;
  - une compatibilité HLA 10/10 est recherchée, mais dans certaines indications, des différences mineures *(« mismatch »)* peuvent être tolérées ;
  - nature du greffon :

• cellules souches médullaires obtenues chez le donneur par prélèvement médullaire (ponctions itératives en crête iliaque postérieure) au bloc opératoire (anesthésie générale, hospitalisation de 48-72 h),

• ou bien cellules souches périphériques (de plus en plus utilisées) obtenues par cytaphérèses après mobilisation par facteur de croissance hématopoïétique (G-CSF) ; donnent une récupération hématologique post-greffe plus rapide.

■ Receveur :

– limite d'âge théorique autour de 55 ans ;

– peut être réfuté sur certaines comorbidités (cardiopathie, maladie pulmonaire, obésité majeure...).

■ Cas particuliers :

– indication certaine de greffe et absence de donneur : allogreffe de sang de cordon ombilical possible :

• à discuter en fonction de l'âge et du poids (plutôt patient jeune et de faible poids, car les sangs de cordon contiennent moins de cellules souches que les greffons médullaires),

• nécessite moins de compatibilité HLA,

• récupération hématologique plus lente (donc peut-être plus de risques infectieux),

• moins de GVH (donc peut-être efficacité moins grande) ;

– **allogreffe à conditionnement atténué** (« mini allo ») :

• conditionnement non myélo-ablatif (fludarabine, irradiation à très faible dose) mais suffisamment immunosuppresseur pour permettre la prise du greffon,

• repose essentiellement sur l'effet GVL,

• permet d'augmenter la limite d'âge du receveur (60-65 ans) ;

– allogreffe T-déplétée = déplétion du greffon en cellules T :

• diminution de la GVH, mais en contrepartie diminution de l'effet GVL et donc plus fort taux de rechute,

• est donc réservée aux pathologies non malignes.

4. Complications

■ Toxicités liées aux conditionnements :

– mucite, nausées-vomissements (cyclophosphamide, ICT) ;

– radiodermite (ICT) ;

– maladie veino-occlusive :

• obstruction des sinusoïdes intrahépatiques,

• symptomatologie : œdèmes, prise de poids, ascite, hépatomégalie douloureuse, ictère,

• biologie : perturbations des enzymes hépatiques, thrombopénie avec absence de rendement plaquettaire, troubles de l'hémostase,

• diagnostic : échodoppler hépatique (inversion des flux veineux intrahépatiques),

• traitement : héparine, fibrinolytiques,

• pronostic sévère.

– pneumopathie interstitielle ;

– plus tardives : cataracte, insuffisance respiratoire, seconds cancers.

■ **Infections** (germes opportunistes ++) :

– bactéries : mycobactéries (BK) ;

– champignons :

• aspergillose pulmonaire invasive ++++,

• pneumocystose (risque de survenue après administration de fortes doses de corticoïdes dans le cadre d'une GVH aiguë) ;

– parasites : toxoplasmose ;

– virus :

• infections à CMV,

• HHV6,

• virus respiratoires communautaires : VRS, grippe,

• adénovirus.

■ **Réaction du greffon contre l'hôte (GVH) :**

– attaque de l'organisme du receveur par les LT du donneur ;

– cause majeure de morbidité et de mortalité ;

– conditions de survenue :

• présence de cellules immunologiquement compétentes dans le greffon,

• différences dans certains antigènes d'histocompatibilité entre le donneur et le receveur,

• incapacité du receveur à réagir contre les cellules du donneur ;

– GVH aiguë :

• survient dans les 100 premiers jours post-greffe,

• donne une atteinte cutanée (débutant souvent par des lésions érythémateuses des extrémités, et pouvant évoluer vers un érythème diffus, voire un syndrome de Lyell ou de Steven-Johnson), digestive (diarrhées profuses, douleurs abdominales), hépatique (ictère cholestatique parfois majeur, cytolyse) et médullaire (pancytopénie) ;

– GVH chronique :

• survient après les 100 premiers jours post-greffe,

• atteinte cutanée (lésions desquamatives, dépigmentation, aspect sclérodermiforme), muqueuse (lichen buccal, sécheresse oculaire), hépatique (cholestase chronique), pulmonaire également possible.

– traitement :
  - préventif : petites doses de méthotrexate lors du conditionnement, sérum antilymphocytaire, ciclosporine *(Néoral)*, mycophénolate mofétil *(Cellcept)*,
  - curatif : corticoïdes à fortes doses, sérum antilymphocytaire, autres thérapeutiques immunosuppressives…

■ Lymphomes post-transplant (PTLD = *post-transplant lymphoproliferative disorders*) :
– très liés à l'EBV ;
– localisations extranodales fréquentes, évolution rapide ;
– mauvais pronostic.

VIII. RÉSULTATS

A. LAM

■ LAM 3 : 80 à 90 % de survie à 5 ans.

■ t(8;21), inv (16) : 60 % de survie à 5 ans.

■ autres : 20 à 40 % selon les facteurs pronostiques.

B. LAL

■ Enfant : environ 80 % de guérison.

■ Adulte : environ 40 % de guérison.

Références

Fenaux P. *Leucémies aiguës*. Site de l'Université Paris XIII.
Classification immunophénotypique des Leucémies aiguës. Laboratoire d'Hématologie du CHU d'Angers.
Cours *Leucémies aiguës*. Site de l'Institut d'hématologie et d'immunologie de Strasbourg.
Hoffman R. *Hematology, basic principles and practice*. Éditions Churchill-Livingstone.

Fiche **Dernier tour**

Leucémies aiguës

Présentation

	LAM	LAL
Épidémiologie	80 % des LA de l'adulte 20 % des LA de l'enfant	80 % des LA de l'enfant 20 % des LA de l'adulte
Syndrome tumoral	Localisations extramédullaires : – peau – gencives – chloromes Leucostase	Organes hématopoïétiques : – ADP – splénomégalie Testicules SNC
Cytologie	Blastes avec granules Corps d'Auer	Blastes sans granules Pas de corps d'Auer
Cytochimie	MPO+	MPO–
Immunophénotypage	Marqueurs myéloïdes	Marqueurs lymphoïdes B ou T
Formes particulières	LAM 2 avec t(8;21) LAM 3 t(15;17) LAM 4 éosinophiles (inv 16)	LAL Ph1 t(9;22)

Examen clinique

- Recherche fièvre, foyer infectieux, porte d'entrée 0 (examen périnée et marge anale ++ 0).
- Tolérance de l'anémie 0.
- Syndrome hémorragique 0.
- Syndrome tumoral.

Examens complémentaires en urgence

- Examens à visée microbiologique (hémocultures, ECBU, prélèvement d'une porte d'entrée) 0.
- Recherche syndrome de lyse tumorale 0.
- Recherche syndrome de consommation (CIVD ++) 0.

Examens à visée préthérapeutique

- Sérologies virales.
- Typage HLA (sujet jeune).
- Échocœur +++.
- Congélation de sperme (CECOS), d'ovocytes.

Classifications LAM

- **Classification FAB :**
  - **LAM 0 : indifférenciée** ;
  - **LAM 1 : myéloblastique sans différenciation** ;
  - **LAM 2 : myéloblastique avec différenciation** ;
  - **LAM 3 : promyélocytaire** ;
  - **LAM 4 : myélomonocytaire** ;
  - **LAM 5 : monoblastique** :
    - LAM 5a : sans différenciation,
    - LAM 5b : avec différenciation ;
  - **LAM 6 :** érythroblastique ;
  - **LAM 7 : mégacaryoblastique.**

■ **Classification OMS :**

– **LAM avec translocations chromosomiques récurrentes :**
  • LAM avec t(8;21),
  • LAM avec t(15;17),
  • LAM avec inversion du 16,
  • LAM avec anomalies 11q23 (réarrangements du gène MLL) ;

– **LAM avec myélodysplasie touchant plusieurs lignées :**
  • avec antécédent de syndrome myélodysplasique,
  • sans antécédent de syndrome myélodysplasique ;

– **LAM n'appartenant à aucune des catégories précédentes :**
  • autres catégories de la classification FAB, avec regroupement des LAM 1 et LAM 2 en une seule forme : « LAM avec maturation »,
  • LAM avec différenciation basophile,
  • LAM avec myélofibrose,
  • LAM biphénotypiques : blastes portant à la fois des marqueurs de différenciation myéloïdes et lymphoïdes.

Classifications LAL

Cf. tableaux 162.1 et 162.2.

Facteurs pronostiques

	LAM	LAL
Facteurs bon pronostic	LAM 2 t(8;21) LAM 3 LAM 4 éosinophile	Âge entre 4 et 15 ans LAL commune CD10+ Hyperdiploïdie t(12;21) Corticosensibilité
Facteurs mauvais pronostic	Âge < 1 an ou > 60 ans Formes secondaires Atteinte neuroméningée Formes hyperleucocytaires M0, M5, M6, M7, biphéno Caryotype complexe Réarrangements MLL Chimiorésistance	Âge > 15 ans Syndrome tumoral Atteinte du SNC Hyperleucocytose Hypodiploïdie Corticorésistance

Traitement

■ **En urgence :**

– Prise en charge neutropénie fébrile 0 ;
– Prise en charge syndrome de lyse (hyperhydratation saline, hypouricémiants) 0 ;
– Support transfusionnel, prise en charge CIVD 0.

■ **Chimiothérapie (KT central ++) :**

– LAM :
  • induction, consolidation ± entretien,
  • anthracycline/aracytine (« 3 + 7 »),
  • LAM 3 : ATRA + chimiothérapie ;

– LAL :
  • association corticoïdes, cyclophosphamide, vincristine, méthotrexate, aracytine, asparaginase,
  • prophylaxie neuroméningée,
  • LAL Ph1 : association imatinib *(Glivec)* à la chimio conventionnelle.

■ **Allogreffe de moelle si donneur compatible (géno-identique ou phéno-identique) :**

– patient < 55 ans ;
– en 1re ligne notamment dans les formes de mauvais pronostic ;
– en rechute.

ITEM 163

Leucémies lymphoïdes chroniques

	Tour 1	Tour 2	Tour 3	Dernier tour
Date				

OBJECTIFS

- Diagnostiquer une leucémie lymphoïde chronique.

LIENS TRANSVERSAUX

ITEM 291 Adénopathie superficielle.

ITEM 297 Anémie.

ITEM 332 Splénomégalie.

Sujets tombés aux concours de l'Internat et aux ENC : 1996, 2002, 2003, 2004



- 1996 (zone Nord) : homme de 67 ans présentant une hyperlymphocytose sanguine.

Connaître les moyens diagnostiques d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC).
Connaître la classification de Binet.
Connaître les principes du traitement selon le stade.

- 2002 (zone Sud) : femme de 72 ans présentant asthénie, polyadénopathies et hyperlymphocytose sanguine.

Suspicion diagnostique et confirmation du diagnostic de LLC.
Principes du traitement selon le stade.
Connaître la possibilité d'évolution vers un lymphome de haut grade de malignité (syndrome de Richter).

- 2003 (zone Nord) : cas similaire au précédent.
- 2004 (dossier 5) : homme de 68 ans présentant une détresse respiratoire aiguë et un tableau de pneumopathie fébrile. Présence de polyadénopathies ; hyperlymphocytose sanguine.

Prise en charge de l'épisode respiratoire.
Savoir établir le diagnostic de LLC.
Connaître les risques infectieux associés à une LLC.
Connaître les causes d'anémie chez un patient atteint de LLC.

CONSENSUS



- Aucune conférence de consensus n'existe à ce jour sur ce thème.

POUR COMPRENDRE...

- La leucémie lymphoïde chronique (LLC) est un syndrome lymphoprolifératif, résultant d'une prolifération clonale de lymphocytes B parvenus à maturation.

- Cette prolifération, en général lentement progressive, est responsable d'une infiltration :
  - médullaire ;
  - ganglionnaire ;
  - sanguine.
- L'étiologie reste inconnue.

I. ÉPIDÉMIOLOGIE

- Hémopathie maligne la plus fréquente de l'adulte en Occident. Rare chez les Asiatiques.
- Incidence = 5/100 000/an.
- Âge moyen au diagnostic = 65 ans.
- Discrète prédominance masculine (ratio homme/femme = 1,7).

II. DIAGNOSTIC POSITIF

A. Examen clinique

- État général conservé le plus souvent (fréquemment, découverte fortuite sur un hémogramme).
- **Polyadénopathie** (ADP) superficielle pouvant atteindre toutes les aires ganglionnaires. Les ADP sont fermes, indolores, non compressives ITEM 291.
- **Splénomégalie**, associée aux ADP ou isolée ITEM 332.

B. Examens complémentaires

- **Hémogramme :**
  - **hyperlymphocytose** (> 4 000/mm^3), parfois très importante (> 100 000/mm^3) ;
  - selon les cas, autres lignées normales ou anémie, thrombopénie ;
  - au frottis :
    - petits lymphocytes matures,
    - ombres de Gumprecht (= noyaux éclatés).
- **L'immunophénotypage des lymphocytes circulants suffit au diagnostic :**
  - population lymphoïde B :
    - exprimant les marqueurs B habituels (CD19, CD20),
    - exprimant de manière caractéristique le CD5,
    - monotypique : l'Ig de surface est le plus souvent une IgM avec un seul type de chaîne légère (kappa ou lambda),
    - n'exprimant pas le CD10, ni le FMC7 ;
  - permet d'établir sur cinq critères le **score de Matutes :**
    - expression faible d'Ig de surface,
    - expression du CD5 (co-expression CD5/CD19 caractéristique),
    - expression du CD23,

- expression faible ou nulle du CD79b,
- pas d'expression de FMC7.

Un point est accordé à chaque item :

Tableau 163-1.

	1 point	0 point
Ig de surface	expression faible	expression forte
expression du CD5	+	–
expression du CD23	+	–
expression du CD79b	faible ou nulle	forte
expression de FMC7	–	+

Le diagnostic de LLC est porté sur un score de Matutes égal à 4 ou 5.

■ **Autres examens à réaliser au diagnostic :**
- électrophorèse des protides sériques :
  - hypogammaglobulinémie fréquente,
  - pic monoclonal possible (le plus souvent IgM en immunofixation) ;
- test de Coombs direct et marqueurs biologiques d'hémolyse ;
- radiographie thoracique et échographie abdominale pour apprécier le syndrome tumoral profond.

■ **Examens en général inutiles au diagnostic :**
- myélogramme et biopsie ostéomédullaire ;
- cytoponction et biopsie ganglionnaires.

III. FORMES CLINIQUES

■ **Lymphome lymphocytique :** entité identique à la LLC sur le plan cytologique et immunophénotypique, mais sans composante leucémique.

■ **Leucémie prolymphocytaire B :**
- lymphocytes d'aspect plus immature, avec différences phénotypiques par rapport à la LLC classique ;
- pronostic péjoratif.

IV. DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

■ **Hyperlymphocytoses transitoires accompagnant une infection** (contexte évocateur) avec syndrome mononucléosique possible :
- infection virale ;
- coqueluche, brucellose, tuberculose.

■ **Autres hémopathies lymphoïdes B** distinguées par l'aspect morphologique et par le phénotype (score de Matutes < 4) ITEM 164 :

- lymphome du manteau leucémique :
  - présentation agressive,
  - phénotype FMC7+, CD23–,
  - présence de la translocation t(11;14) en cytogénétique et surexpression de la cycline D1 en biologie moléculaire ;
- lymphome splénique de la zone marginale.

■ **Hyperlymphocytose à LGL** (*large granular lymphocytes* = grands lymphocytes granuleux) :
- polyclonale (infections virales : hépatites ++) ;
- monoclonale (phénotype T ou NK) = leucémie à LGL.

■ Autre cause d'hyperlymphocytose à connaître : post-splénectomie.

V. CLASSIFICATION ET MARQUEURS PRONOSTICS

A. Classification de Binet

■ La classification utilisée en France est celle de Binet, elle repose sur :
- le nombre d'aires ganglionnaires atteintes ;
- le taux d'hémoglobine et de plaquettes.

■ **Stade A :**
- < 3 aires ganglionnaires atteintes ;
- Hb > 10 g/dl et plaquettes $> 100\,000/mm^3$.

■ **Stade B :**
- ≥ 3 aires ganglionnaires atteintes ;
- Hb > 10 g/dl et plaquettes $> 100\,000/mm^3$.

■ **Stade C :**
- nombre d'aires ganglionnaires atteintes indifférent ;
- Hb < 10 g/dl et/ou plaquettes $< 100\,000/mm^3$.

B. Autres marqueurs pronostics

Sont considérés comme facteurs de mauvais pronostic :

■ temps de doublement de la lymphocytose sanguine < 12 mois ;

■ anomalies cytogénétiques (en particulier délétions 11 q et 17p) ;

■ caractère non muté des gènes de la partie variable des Ig ;

■ expression de la protéine ZAP 70 ;

■ expression du CD38.

VI. ÉVOLUTION

A. Survie selon le stade

■ **Stade A :** survie médiane = 12 ans.

■ **Stade B :** survie médiane = 6 ans.

■ **Stade C :** survie médiane = 4 ans.

<u>**Définition des aires ganglionnaires selon Binet**</u> *(fig. 163-1)* :

- tête et cou, que l'atteinte soit uni- ou bilatérale = 1 aire ;
- creux axillaires, que l'atteinte soit uni- ou bilatérale = 1 aire ;
- creux inguinaux, que l'atteinte soit uni- ou bilatérale = 1 aire ;
- hépatomégalie = 1 aire ;
- splénomégalie = 1 aire.

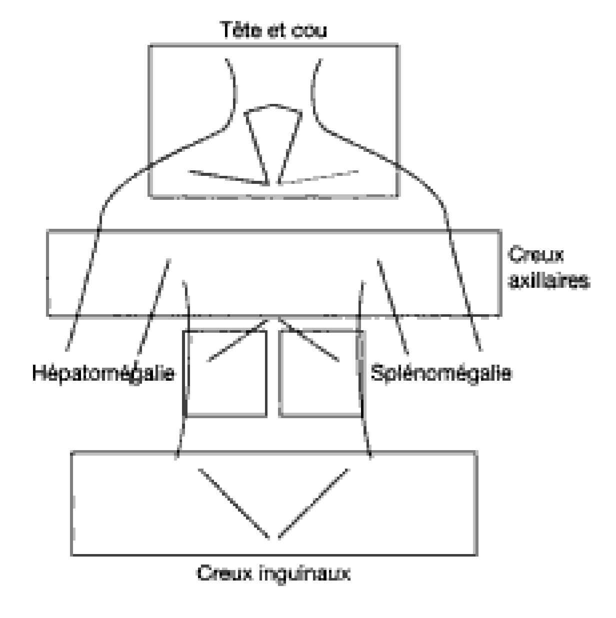


Fig. 163-1.

B. Complications

1. Anémie[1]

Les causes d'anémie au cours de la LLC peuvent être ITEM 297 :

- anémie hémolytique auto-immune (à auto-anticorps chauds le plus souvent) ;
- érythroblastopénie auto-immune ;
- envahissement médullaire ;
- hypersplénisme.

2. Infections

Elles sont favorisées par :

- le déficit de l'immunité humorale (hypogammaglobulinémie) : infections à germes encapsulés (**pneumocoque**, *Haemophilus*) ;
- le déficit de l'immunité cellulaire (traitements corticoïdes, analogues des purines) : infections à **herpès virus**, **pneumocystose**[2] ;
- la neutropénie chronique en cas d'insuffisance médullaire (infections fongiques).

1. ECN 2004.
2. ECN 2004.

3. Insuffisance médullaire

- Responsable d'une pancytopénie d'origine centrale (arégénérative).
- Aggravée par la chimiothérapie.
- Survient souvent à un stade avancé de la maladie.

4. Manifestations auto-immunes

- Anémie hémolytique auto-immune *(cf. supra)*.
- Thrombopénie auto-immune (de mécanisme périphérique).

5. Syndrome de Richter[1]

- Transformation en lymphome B à grandes cellules, de haut grade de malignité.
- Diagnostic à évoquer devant :
  - l'augmentation de volume d'une adénopathie ;
  - l'apparition de signes généraux (AEG, fièvre) ;
  - l'augmentation des LDH.
- Mauvais pronostic à court terme.

VII. PRINCIPES DU TRAITEMENT

Pas de traitement curateur hormis l'allogreffe de moelle.

A. Stade A

- Abstention thérapeutique.
- Surveillance clinique et biologique (hémogramme) tous les 3 à 6 mois.

B. Stades B et C

- **Sujets âgés :**
  - privilégier le traitement ambulatoire ;
  - agents alkylants : **chlorambucil** *(Chloraminophène)* ;
  - en situation de rechute, reprise possible du chlorambucil si bonne efficacité initiale et réponse prolongée. Autrement, recours aux analogues des purines **(fludarabine)** et à **l'anticorps monoclonal anti-CD20** (rituximab : *Mabthera*).
- **Sujets jeunes :**
  - en première ligne, analogues des purines **(fludarabine)** ± associés aux alkylants (**cyclophosphamide** : *Endoxan*) et à l'**anti-CD20** ;
  - polychimiothérapie de type **mini-CHOP** ± associée à l'**anti-CD20** ;
  - en situation de rechute, on discute :
    - la reprise du traitement de première ligne si bonne efficacité et réponse prolongée,

1. ECN 2004.

• le recours aux associations non testées d'emblées, à l'aracytine et cisplatine (DHAP) ou à l'**anticorps monoclonal anti-CD52** (alemtuzumab = *Mabcampath*),

• la procédure d'intensification thérapeutique (**autogreffe**) ;

– il existe un intérêt de la greffe allogénique (à conditionnement atténué), mais ses indications optimales sont en cours d'évaluation (anomalies cytogénétiques défavorables ++).

C. Traitement des complications

▪ **Anémie hémolytique auto-immune :** corticothérapie (1,5 à 2 mg/kg/j avec décroissance très progressive), anticorps anti-CD20 en cas d'inefficacité ou de rechute.

▪ **Érythroblastopénie auto-immune :** immunoglobulines intraveineuses à doses immunomodulatrices, anticorps anti-CD20.

▪ **Infections répétées :** immunoglobulines à dose substitutive, toutes les 3 à 4 semaines.

▪ **Syndrome de Richter :** polychimiothérapies de type R-CHOP, R-DHAP…

Références

Godeau P. *Traité de Médecine*. 4[e] Éditions. Paris : Médecine-Sciences Flammarion ; 2004.

Société française d'hématologie. *Référentiels de la Société française d'hématologie (SFH)*. Éditions SFH ; 2006.

Fiche **Dernier tour**

Leucémies lymphoïdes chroniques

Hémopathie maligne la plus fréquente en Occident.

Physiopathologie

Prolifération clonale de lymphocytes matures B responsable d'un envahissement médullaire, ganglionnaire et sanguin.

Diagnostic

- **Orientation :** hyperlymphocytose sanguine (> 4 000/mm^3), polyadénopathies, splénomégalie.
- **Confirmation :** immunophénotypage des lymphocytes sanguins (permet d'établir le score de Matutes et de différencier la maladie d'autres hémopathies lymphoïdes de phénotypes différents).

Classification de Binet

- **Stade A** (médiane de survie = 12 ans) :
  - < 3 aires ganglionnaires atteintes ;
  - Hb > 10 g/dl et plaquettes > 100 000/mm^3.
- **Stade B** (médiane de survie = 6 ans) :
  - ≥ 3 aires ganglionnaires atteintes ;
  - Hb > 10 g/dl et plaquettes > 100 000/mm^3.
- **Stade C** (médiane de survie = 4 ans) :
  - nombre d'aires ganglionnaires atteintes indifférent ;
  - Hb < 10 g/dl et/ou plaquettes < 100 000/mm^3.

Complications

- Anémie hémolytique auto-immune.
- Érythroblastopénie auto-immune.
- Insuffisance médullaire.
- Infections (pneumocoque, pneumocystose).
- Syndrome de Richter.

Traitement

- 1re ligne sujet âgé : alkylants *per os* : chlorambucil *(Chloraminophène)*.
- 1re ligne sujet jeune : analogues des purines : fludarabine, ± alkylants (cyclophosphamide *[Endoxan]*), anti-CD20.
- Complications (infections, manifestations auto-immunes).

ITEM 164

Lymphomes malins

	Tour 1	Tour 2	Tour 3	Dernier tour
Date				

OBJECTIF

- Diagnostiquer un lymphome malin.

LIENS TRANSVERSAUX

ITEM 81 Fièvre aiguë chez un malade immunodéprimé.

ITEM 82 Grippe.

ITEM 83 Hépatites virales. Anomalies biologiques hépatiques chez un sujet asymptomatique.

ITEM 85 Infection à VIH.

ITEM 112 Réaction inflammatoire : aspects biologiques et cliniques. Conduite à tenir.

ITEM 116 Pathologie auto-immune : aspects épidémiologiques, diagnostiques et principes de traitement.

ITEM 127 Transplantation d'organes : aspects épidémiologiques et immunologiques ; principes de traitement et surveillance ; complications et pronostic ; aspects éthiques et légaux.

ITEM 146 Tumeurs intracrâniennes.

ITEM 162 Leucémies aiguës.

ITEM 163 Leucémies lymphoïdes chroniques.

ITEM 181 Iatrogénie. Diagnostic et prévention.

ITEM 219 Troubles de l'équilibre acidobasique et désordres hydro-électrolytiques.

ITEM 290 Ulcère gastrique et duodénal. Gastrite.

ITEM 291 Adénopathie superficielle.

ITEM 311 Éosinophilie.

ITEM 314 Exanthème. Érythrodermie.

ITEM 324 Opacités et masses intrathoraciques.

ITEM 328 Protéinurie et syndrome néphrotique chez l'enfant et chez l'adulte.

ITEM 329 Prurit (avec le traitement).

ITEM 332 Splénomégalie.

ITEM 334 Syndrome mononucléosique.

ITEM 345 Vomissements du nourrisson, de l'enfant et de l'adulte (avec le traitement).

- la **lymphopoïèse** débute dans la moelle à partir de la cellule souche lymphoïde :
  - les **lymphocytes T** achèvent leur maturation dans le thymus où les lymphocytes T autoréactifs sont détruits. Les LT matures expriment à leur surface un récepteur spécifique de l'antigène : le récepteur T (TCR). Ils colonisent les organes lymphoïdes, où ils participent à la réponse immunitaire spécifique dite cellulaire de deux façons :
    - 2/3 des LT sont auxillaires ou « helper », ils expriment la molécule CD4 à leur surface et coopèrent avec les LB pour permettre la synthèse d'anticorps,
    - 1/3 sont des LT cytotoxiques exprimant CD8, ils assurent des fonctions cytolytiques ;
  - les **lymphocytes B** achèvent leur maturation dans la moelle. Les LB matures expriment le CD20 et des immunoglobulines de surface IgM et IgD. Dans les organes lymphoïdes, leur maturation se poursuit, stimulée par la rencontre avec un antigène et par leur coopération avec les LT. On distingue :
    - les LB précentre germinatif (LB naïfs, avant la rencontre avec l'antigène),
    - les LB du centre germinatif (en cours de prolifération, siège de commutation de classe d'immunoglobuline),
    - les LB post-centre germinatif : les LB mémoires et les plasmocytes (degré de différenciation ultime) permettant la synthèse d'anticorps et la phase effectrice de l'immunité spécifique dite humorale ;
  - Les **lymphocytes NK** *(natural killer)* jouent un rôle d'élimination de cellules cancéreuses ou infectées ne portant pas d'antigènes HLA. Ils sont un des acteurs de l'immunité innée.

Les lymphomes sont un groupe hétérogène de maladies, où les cellules malignes dérivent d'un lymphocyte (B, T, NK) à un certain stade de maturation, et débutent leur prolifération dans le site où réside le lymphocyte à cet instant *(voir fig. 164-4)*.

Les **classifications des lymphomes** permettent de regrouper des maladies en fonction de leur :

- **présentation clinique ;**
- **évolution ;**
- **pronostic.**

Pour plus de clarté le lymphome de Hodgkin est traité séparément des autres lymphomes.

Tableau 164-1.

1. Prédominance lymphocytaire (nappe de lymphocytes, rares cellules de Sternberg)	4 % cas
2. Scléronodulaire (nodules cellulaires entourés de sclérose)	65 % cas
3. Cellularité mixte	30 % cas
4. Déplétion lymphocytaire (surtout des cellules de Sternberg, peu de lymphocytes)	1 % cas

– classification OMS, 2001 : le type 1 à prédominance lymphocytaire est séparé en 2 sous-types :

• forme classique d'architecture diffuse où les cellules de Sternberg siègent dans une nappe de lymphocytes, dont la conformation permet de distinguer les quatre sous-types sus-mentionnés,

• forme d'architecture nodulaire à prédominance lymphocytaire, anciennement appelé paragranulome nodulaire de Poppema et Lennert, où les lymphocytes B sont organisés en nodules *(tableau 164-2)*.

Tableau 164-2. Lymphome de Hodgkin selon la classification OMS 2001.

Prédominance lymphocytaire à architecture nodulaire = paragranulome de Poppema et Lennert	**Classique :** – riche en lymphocytes (rare) – scléronodulaire (80 %) – cellularité mixte (20 %) – déplétion lymphocytaire (rare)

Le lymphome de Hodgkin d'architecture nodulaire à prédominance lymphocytaire (Poppema) a certaines caractéristiques particulières :

■ cellules de Reed-Sternberg atypiques (nucléoles plus petits que dans le Hodgkin classique) ;

■ immunophénotypage complètement différent (CD20+, CD45+, CD30–, CD15–) ;

■ ce lymphome se comporte comme un LNH B indolent.

Malgré ces caractéristiques de LNH B, le paragranulome de Poppema reste à ce jour considéré comme un lymphome de Hodgkin.

Immunocytochimie :

– intérêt pour le diagnostic positif et le diagnostic différentiel ;

– la cellule de Reed-Sternberg est CD30+, CD15+, CD45–.

B. Diagnostic différentiel

1. Lymphome anaplasique à grandes cellules

■ Prolifération maligne issue de cellules T ou cellules non B non T, pouvant ressembler à la cellule de Sternberg d'autant plus que le CD30 est positif.

■ L'immunocytochimie permet de faire la différence : prolifération CD30+, mais parfois surexpression de la protéine ALK provenant de la translocation t(2;5), n'existant pas dans la maladie de Hodgkin.

2. Lymphome non hodgkinien T périphérique

L'immunocytochimie redresse rapidement le diagnostic : prolifération T CD3+, CD30–.



V. BILAN D'EXTENSION ET D'ÉVOLUTIVITÉ

L'objectif est de connaître le stade de la maladie pour :

- évaluer le pronostic du malade ;
- guider le choix thérapeutique.

A. Bilan d'extension

1. Clinique

- Palpation des aires ganglionnaires en précisant leur taille, leur siège : réalisation d'un **schéma daté**
- Palpation de la rate et du foie dont la taille est à préciser sur le schéma daté.
- Examen ORL (anneau de Waldeyer).
- Recherche de signes fonctionnels d'organes atteints par voie hématogène :
  - signes fonctionnels pulmonaires ;
  - douleurs osseuses ;
  - examen neurologique.

2. Paraclinique

- L'extension par voie lymphatique sus- et sous-diaphragmatique est évaluée par :
  - **radiographie thoracique** face et profil debout : recherche un élargissement du médiastin ;
  - **scanner thoraco-abdominopelvien** avec injection de produit de contraste : inventaire et mesure des adénopathies profondes ;
  - **échographie abdominale en cas de scanner normal** : plus performante que le scanner pour rechercher des adénopathies abdominales ;
  - **PET scanner** systématique.
- L'extension par voie hématogène est recherchée :
  - certains examens sont systématiques :
    - scanner **thoraco-abdominopelvien et PET scanner** à la recherche d'une atteinte d'organe (poumon, foie, rate...),
    - **biopsie ostéomédullaire** à la recherche d'un envahissement médullaire ;
  - les autres examens sont orientés par les anomalies de l'examen clinique et du bilan biologique :
    - une hépatomégalie et/ou une perturbation du **bilan hépatique** (cholestase) en l'absence d'autre cause signifient le plus souvent une localisation hépatique du lymphome. La **ponction biopsie hépatique** est réalisée uniquement en cas de doute,

• une cytopénie sur la **NFS** oriente vers un envahissement médullaire,

• des douleurs osseuses et un **bilan métabolique osseux** perturbé (phosphorémie, calcémie, PAL) indiquent un envahissement osseux objectivé par le PET scanner. La scintigraphie osseuse n'a plus d'indication,

• la présence de signes neurologiques indique la **ponction lombaire** et l'**imagerie cérébrale**.

NB : la lymphographie bipédieuse et la laparotomie exploratrice ne sont plus d'actualité.

B. Bilan d'évolutivité

0

■ **Clinique : A (absence), B (présence) d'au moins un signe :**

– sueurs nocturnes (drap et pyjama trempés) ;

– fièvre > 38 °C pendant plus de 8 jours sans point d'appel infectieux ;

– amaigrissement > 10 % du poids corporel en moins de 6 mois.

■ **Biologique : a (absence), b (présence) d'un syndrome inflammatoire.** La vitesse de sédimentation évalue le syndrome inflammatoire et a un intérêt surtout dans les stades localisés (I et II sus-diaphragmatiques) ITEM 112.

C. Classification selon l'extension et l'évolutivité

La classification utilisée est celle de **Ann Arbor** *(tableau 164-3)*. Elle décrit quatre stades d'extension. 0

Tableau 164-3. Classification de Ann Arbor.

Stade I	Une seule aire ganglionnaire atteinte
Stade II	Plus de deux aires ganglionnaires atteintes du même côté du diaphragme
Stade III	Atteinte ganglionnaire de part et d'autre du diaphragme
Stade IV	Atteinte viscérale par voie hématogène : poumon, os, foie, moelle osseuse

■ Une aire ganglionnaire est définie par une même aire de drainage.

■ La rate est considérée comme une aire ganglionnaire. On rajoute la lettre S pour le préciser (ex. : ganglion cervical + rate = stade IIIS).

■ Dans les stades I, II, III, une atteinte viscérale par contiguïté du ganglion est précisée par la lettre E (on a donc des stades IE, IIE, IIIE). (ex. : ganglion cervical + ganglion du hile hépatique avec extension au foie = stade IIIE).

■ La lettre X ou dénomination « Bulky » définit une masse médiastinale > 1/3 du plus grand diamètre thoracique mesuré en D5-D6 en inspiration profonde, le faisceau d'incidence étant postéro-antérieur (sur la radiographie standard).

À la classification d'Ann Arbor se rajoutent les lettres A/B, a/b selon les signes d'évolutivité (ex. : atteinte ganglionnaire cervicale, inguinale + infiltration à la biopsie ostéomédullaire + sueurs + VS élevée = stade IVBb).

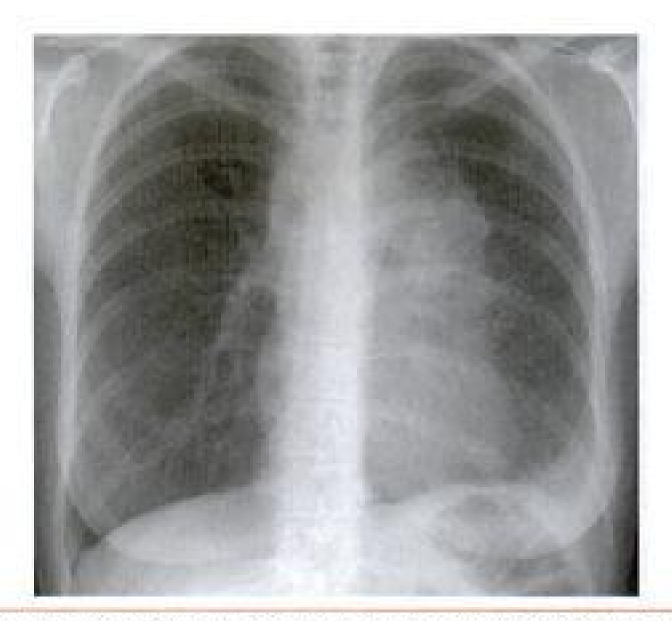


Fig. 164-2. Radiographie thoracique de face debout mettant en évidence une masse médiastinale correspondant aux critères Bulky et associée à un épanchement pleural gauche.

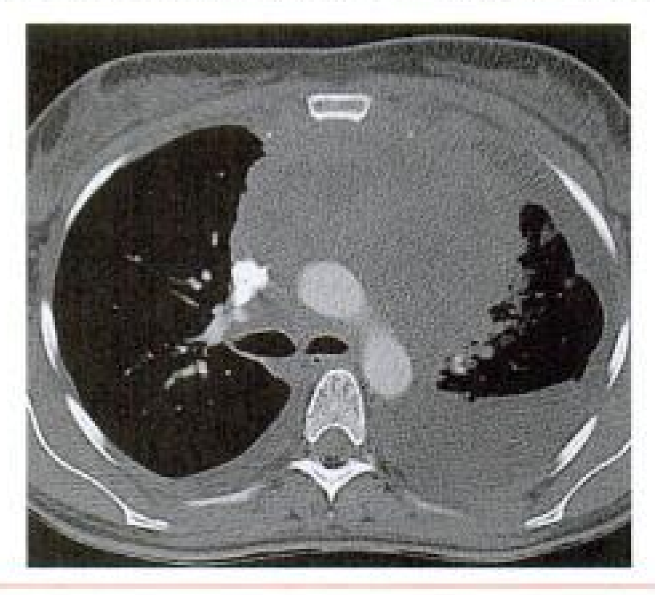


Fig. 164-3. Scanner thoracique injecté. En fenêtre médiastinale, on visualise une masse médiastinale englobant les structures vasculaires et la carenne, associée à un épanchement pleural bilatéral prédominant à gauche. Ce scanner correspond à la masse médiastinale visualisée sur la radiographie thoracique. La biopsie ganglionnaire de cette patiente a révélé un lymphome de Hodgkin.

[O] VI. FACTEURS PRONOSTIQUES[1]

Ils sont indispensables à la décision thérapeutique.

- Le facteur pronostic principal est le stade de la maladie selon la classification de Ann Arbor ; les stades III et IV sont de moins bon pronostic.
- En cas de stade localisé (I et II), les autres facteurs de mauvais pronostic sont :
  - âge > 50 ans ;
  - VS élevée ;

1. Concours Internat 2002.

- **Bilan hépatique :**
  - oriente vers une infiltration hépatique ;
  - conduit à vérifier les **sérologies virales VHB, VHC.**
- **Bêta-2-microglobuline.**
- **Bilan prétransfusionnel** (groupe sanguin, Rh, RAI).
- **Sérologie VIH** (accord du patient).
- **Électrophorèse des protéines plasmatiques :** recherche une hypoalbuminémie, hypogammaglobulinémie.
- Recherche de stigmates d'**auto-immunité** uniquement en cas de point d'appel clinique ou biologique : test de Coombs, facteur antinucléaire, facteur rhumatoïde, cryoglobuline.
- La sérologie EBV n'a aucun intérêt. Le génome EBV est recherché systématiquement par l'anatomopatologie sur la biopsie.

C. Imagerie

- **Électrocardiogramme.**
- **Échographie cardiaque par voie transthoracique** : systématique avant un traitement par anthracyclines.
- **Épreuves fonctionnelles respiratoires :** avant un traitement par bléomycine.

D. Cryopréservation du sperme et des ovocytes (CECOS)

Risque de stérilité postchimiothérapie, radiothérapie ITEM 30.

VIII. TRAITEMENT[1]

- L'objectif du traitement est la guérison du malade tout en limitant les effets secondaires.
- **La prise en charge est spécialisée** : les décisions thérapeutiques doivent être prises par un comité de spécialistes au décours de la réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) car les stratégies sont en évolution permanente.
- Le patient est inclus dans un **protocole thérapeutique** si possible.
- Le traitement repose sur **la chimiothérapie ± la radiothérapie**. Il n'y a pas de place pour la chirurgie d'exérèse.
- **La décision thérapeutique dépend du stade Ann Arbor et des facteurs pronostiques**.
- La réponse au traitement est définie selon les critères de Cheson :
  - réponse complète (RC) : disparition de tout symptôme de maladie (clinique et au PET TDM) ;
  - réponse partielle (RP) : régression de > 50 % des masses initialement présentes et absence d'apparition de nouvelles localisations ;
  - maladie stable : pas de RC ni de RP ;

1. Concours Internat 1995.

– rechute : toute nouvelle localisation ou augmentation de > 50 % de la taille des lésions.

A. Radiothérapie

■ Le lymphome de Hodgkin est très radiosensible.

■ Cependant, l'objectif actuel est (dans le but de diminuer la toxicité thérapeutique) :

– la restriction des indications ;

– la restriction des champs d'irradiation aux territoires atteints *(« involved fields »)* ;

– la diminution doses de radiothérapie.

■ Les champs de radiothérapie dits de référence (en mantelet sus-diaphragmatique et en Y inversé sous-diaphragmatique) sont strictement abandonnés.

■ De même, la radiothérapie diffuse exclusive dans les formes localisées et son association à la chimiothérapie dans les formes étendues ne sont pas utilisées.

B. Chimiothérapie

Il s'agit d'une **polychimiothérapie**.

■ La première chimiothérapie utilisée a été l'**association MOPP** (méthylchlorétamine, vincristine, procarbazine, prednisone), permettant la rémission complète dans de nombreux cas au prix d'induction de leucémies ou cancers secondaires.

■ **La chimiothérapie de référence actuelle**, moins leucémogène est l'association **ABVD** en cures mensuelles (doxorubicine, bléomycine, vinblastine, dacarbazine). Elle est peu ou pas aplasiante, d'administration courte, donc organisée en **ambulatoire**.

C. Autogreffe de cellules souches périphériques

Il s'agit d'une **intensification thérapeutique**. Réalisation d'une chimiothérapie lourde et très aplasiante type **association BEAM**. La réinjection de CSP permet la sortie d'aplasie (voir annexe greffe CSH).

■ Elle nécessite un patient en bon état général donc souvent d'âge < 65 ans.

■ Elle est indiquée dans les rechutes ou maladies réfractaires (RP ou échec).

D. Traitements symptomatiques

■ **Syndrome cave supérieur :**

– urgence thérapeutique ;

– corticothérapie intraveineuse à fortes doses ;

– anticoagulation efficace.

■ **Prévention des complications de la chimiothérapie :**

– prévention de l'aplasie fébrile en cours de chimiothérapie : utilisation possible de facteurs de croissance granulocytaires (G-CSF). Prévention de l'anémie par l'érythropoïétine (EPO) ;

– prévention des infections opportunistes : *Zelitrex* (valaciclovir), *Bactrim* (cotrimoxazole) ;

- La transformation maligne est le résultat d'anomalies génétiques dont certaines permettent de caractériser le lymphome.
- Le site de transformation et de prolifération maligne peut concerner tout organe contenant des cellules lymphoïdes (donc les organes lymphoïdes secondaires, et également la peau, les viscères) mais aussi ceux qui habituellement n'en contiennent pas (cerveau).
- Contrairement à la maladie de Hodgkin qui a un point de départ le plus souvent ganglionnaire, les lymphomes non hodgkiniens peuvent être aussi bien nodaux qu'extranodaux.
- L'extension tumorale se fait par :
  - voie lymphatique ;
  - voie hématogène ;
  - contiguïté.

B. Étiologie

1. Facteurs environnementaux

Il s'agit d'antigènes stimulant la prolifération lymphocytaire :

- *Hélicobacter pylori (HP)* : associé au lymphome du MALT gastrique. L'éradication de *HP* au stade précoce de la prolifération clonale guérit le malade ;
- le virus Epstein-Barr (EBV) : associé au lymphome de Burkitt dans la population africaine et 50 % de la population caucasienne ;
- HIV prédispose aux lymphomes par l'immunodépression induite. Le lymphome marque l'entrée en stade SIDA ITEM 85 ;
- HTLV1 impliqué dans certains lymphomes T ;
- HHV8 : lymphome des séreuses, maladie de Castelmann ;
- HCV : lymphomes de la zone marginale ;
- *Chlamydia psittaci* : LZM (lymphome de la zone marginale) localisé aux conjonctives, glandes lacrymales, annexes oculaires ;
- *Borrelia burgdorferi* : LZM localisé sur la peau ;
- *Campylobacter jejuni* : LZM localisé à l'intestin grêle.

2. Déficits immunitaires

- VIH.
- Traitement immunosuppresseur (post-greffe d'organe).
- Déficit immunitaire congénital.
- Maladies auto-immunes (syndrome de Sjögren, lupus, anémie hémolytique auto-immune) ITEM 116.

3. Facteurs génétiques

Translocations chromosomiques récurrentes :

- t(14;18) dans le lymphome folliculaire ;

- hyperferritinémie,
- hypertriglycéridémie,
- anémie hémolytique (haptoglobine effondrée, LDH élevées),
- cytolyse,
- cholestase et ictère à bilirubine conjuguée ;

– **lymphome leucémisé :** cellules lymphomateuses circulantes détectées par l'examen du frottis sanguin ;

– selon l'infiltration organique :

- foie (cholestase),
- os (anomalie du bilan phosphocalcique),
- moelle (cytopénies).

■ Imagerie : mise en évidence fortuite d'adénopathies, d'une masse tumorale profonde ou de leurs conséquences (épanchement par compression, obstruction) ITEM 324.

■ Anatomopathologie : découverte fortuite lors de la biopsie d'un organe investigué pour des symptômes aspécifiques (lors d'une fibroscopie gastrique par exemple).

IV. DIAGNOSTIC

A. Diagnostic positif

■ **Le diagnostic des lymphomes repose sur la biopsie d'un organe atteint**.

■ L'étude anatomopathologique décrit :

– la morphologie des cellules proliférantes ;

– la structure nodulaire (ou folliculaire) ou diffuse.

■ **L'immunocytochimie** est indispensable pour poser le diagnostic du type précis de lymphome. **La cytogénétique et la biologie moléculaire** permettent de nuancer le pronostic.

■ L'ensemble permet de classer le lymphome selon la classification récente OMS (2001).

Cf. annexe 2.

B. Diagnostic différentiel

En fonction de la présentation clinique, tous les diagnostics différentiels devant une adénopathie ou une masse tumorale sont possibles. On peut citer le(s) :

■ cancer solide avec métastases ganglionnaires ou envahissement viscéral ;

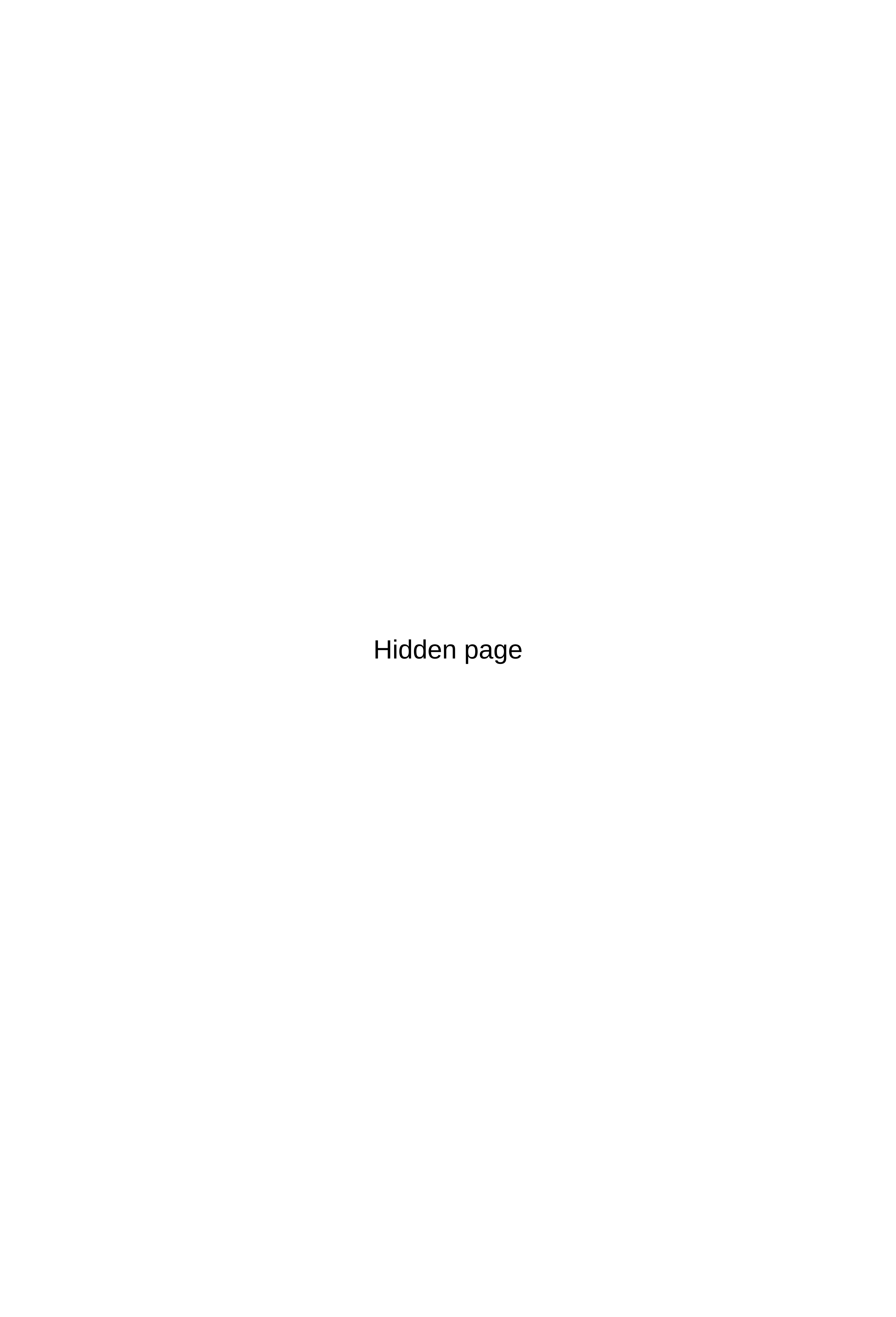
■ affections cutanées spécifiques pouvant ressembler aux lymphomes T cutanés ITEM 314.

V. PRINCIPAUX TYPES DE LYMPHOMES

A. Lymphomes B

Tableau 164-6.

Lymphomes B indolents		
LNH	**Anatomopathologie Immunophénotypage Biologie moléculaire Cytogénétique**	**Caractéristiques cliniques Profil évolutif**
Folliculaire (20 % des LNH)	Petits lymphocytes à noyau clivé : centrocytes + centroblastes Architecture nodulaire CD10+ CD5– t(14;18) 80 % cas Hyperexpression protéine Bcl2	Syndrome tumoral diffus (adénopathies superficielles et profondes, hépatosplénomégalie) Infiltration médullaire 2/3 cas Évolution : transformation en LNH B grandes cellules agressif 75 %
Lymphocytique LLC ganglionnaire	Petits lymphocytes Score de Matutes : CD23+ CD5+ FMC7–, IgM+ faible	La LLC est un LNH lymphocytique leucémisé Évolution : transformation en LNH de haut grade = syndrome de Richter
LZM 3 entités : LZM ganglionnaire LZM splénique LNH du MALT	Petites cellules Infiltration épithéliale : lésion lympho-épithéliale CD5–, CD23–, CD10– t(1;14), trisomie 3 Hyperexpression Bcl10 *Helicobacter pylori* +	Le LNH du MALT est le plus fréquent. Syndrome tumoral développé aux dépens des muqueuses digestives, annexes oculaires, glandes salivaires, thyroïde, poumon Maladies auto-immunes souvent associées : Sd de Sjögren, thyroïdite L'éradication de *H. pylori* peut être curative
Lymphoplasmocytaire Waldeström	Lymphoplasmocytes CD20+, CD19+, CD5–, IgM+	Adénopathies Pic sérique d'IgM monoclonale pouvant entraîner un syndrome d'hyperviscosité
Manteau	Petites cellules, noyau clivé Atteinte diffuse + nodulaire CD5+, CD23–, CD10+ t(11;14) Cycline D1 70 %	Âge > 50 ans Syndrome tumoral diffus, localisation colique 15 % des cas : polypose lymphomatoïde Envahissement médullaire, lymphocytes tumoraux circulants Évolution agressive, mauvais pronostic (survie à 5 ans : 25 %)
Lymphomes B agressifs		
Diffus à grandes cellules (40 % des LNH)	Grands lymphocytes (centroblastes, immunoblastes, plasmablastes) Infiltration diffuse CD19+, CD20+, CD5± Bcl2 + 30 % (mauvais pronostic)	Syndrome tumoral d'augmentation rapide : ganglionnaire et/ou extraganglionnaire (digestive, ORL, médiastinale, osseuse, au niveau des séreuses). 1/3 cas localisé Infiltration médullaire rare mais si existe peut être associée à une atteinte neuroméningée Rapidement mortel si non traité 50 % de guérison si traitement


Hidden page

A. Bilan d'extension

1. Clinique

- Palpation des aires ganglionnaires en précisant leur taille, leur siège : **réalisation d'un schéma daté**.
- Palpation de la rate, du foie dont la taille est à préciser sur le schéma daté.
- Examen ORL (anneau de Waldeyer).
- Recherche de signes fonctionnels d'organes atteints par voie hématogène : signes fonctionnels pulmonaires, douleurs osseuses, examen neurologique.
- Examen cutané.

2. Paraclinique

Le bilan morphologique est adapté au type histologique du lymphome.

- L'extension sus- et sous-diaphragmatique est évaluée par :
  - radiographie thoracique face et profil debout : recherche un élargissement du médiastin, un épanchement pleural ;
  - **scanner thoraco-abdominopelvien** avec injection de produit de contraste : inventaire et mesure des adénopathies et masses tumorales profondes. Recherche un envahissement viscéral ;
  - échographie abdominale en cas de scanner normal : plus performante pour rechercher les lésions parenchymateuses hépatiques ou spléniques.
- Certains examens sont systématiques :
  - **biopsie ostéomédullaire** à la recherche d'un envahissement médullaire ;
  - **ponction lombaire** systématique en cas de lymphomes agressifs ;
  - **PET scanner** validé uniquement dans les LNH B à grandes cellules.
- Les autres examens sont orientés par le siège du lymphome, les anomalies de l'examen clinique et du bilan biologique :
  - **fibroscopie gastrique** en cas de symptômes ou d'atteinte des muqueuses, ORL notamment ;
  - **coloscopie** en cas de LNH du manteau uniquement en cas de symptômes cliniques ;
  - **fibroscopie bronchique avec biopsies et lavage broncho-alvéolaire** en cas de signes cliniques et infiltrats radiologiques (scanner) ;
  - une hépatomégalie et/ou une perturbation du **bilan hépatique** peut indiquer la **ponction biopsie hépatique** si ce geste modifie le stade et la prise en charge thérapeutique ;
  - une cytopénie sur la **NFS** oriente vers un envahissement médullaire ;
  - des douleurs osseuses et un **bilan métabolique osseux** perturbé (Ph, Ca, PAL) font suspecter un envahissement osseux objectivé par le PET scanner, sinon par les radiographies standard et la scintigraphie osseuse ;

ANNEXE 2 : CLASSIFICATION DES LYMPHOMES NON HODGKINIENS, OMS 2001

Lymphomes B	Lymphomes T
Cellules B immature : Leucémie/lymphome B lymphoblastique	**Cellules T immature :** Leucémie/lymphome T lymphoblastique
Cellules B mature : – Leucémie lymphoïde chronique B/ lymphome lymphocytique – Leucémie prolymphocytaire B – Lymphome lymphoplasmocytaire/ maladie de Waldenström – Lymphome splénique de la zone marginale (lymphocytes villeux) – Leucémie à tricholeucocytes – Myélome multiple/plasmocytome – Lymphome extraganglionnaire de la zone marginale de type MALT – Lymphome de la zone marginale ganglionnaire – Lymphome folliculaire – Lymphome du manteau – Lymphome diffus à grandes cellules B (médiastinal/des séreuses) – Lymphome de Burkitt/leucémie de Burkitt	**Cellule T mature :** – Leucémie prolymphocytaire T – Leucémie lymphocytaire T à grains – Leucémie NK – Leucémie/lymphome T HTLV1+ – Syndrome de Sézary/mycosis fungoïde – Lymphome T angio-immunoblastique – Lymphome T périphérique – Lymphome T anaplasique à grandes cellules – Lymphome T/NK extraganglionnaire – Lymphome T γδ hépatosplénique – Lymphome T sous-cutané type panniculite

ITEM 165

Maladie de Vaquez

	Tour 1	Tour 2	Tour 3	Dernier tour
Date				

OBJECTIFS

- Diagnostiquer une maladie de Vaquez.

LIENS TRANSVERSAUX

Clinique :

ITEM 135 Thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire.

ITEM 332 Splénomégalie.



Sujets tombés aux concours de l'Internat et aux ECN : 1995, 1997

- 1995 (zone Nord) : taux d'hématocrite élevé et hyperplaquettose chez un homme de 70 ans.

1) Savoir évoquer un syndrome myéloprolifératif.
2) Savoir organiser les examens complémentaires dans le cadre d'un syndrome myéloprolifératif.
3) Connaître les risques évolutifs de la maladie de Vaquez.

- 1997 (zone Sud) : homme de 71 ans présentant une splénomégalie associée à des sensations vertigineuses et à un prurit. Il existe un taux d'hémoglobine élevé.

1) Savoir évoquer une maladie de Vaquez.
2) Savoir organiser les examens complémentaires.
3) Connaître les risques évolutifs et les principes du traitement de la maladie de Vaquez.

CONSENSUS 

- Aucune conférence de consensus n'existe à ce jour sur ce thème.

POUR COMPRENDRE…

- La maladie de Vaquez, ou polyglobulie primitive, est une hémopathie maligne appartenant au groupe des syndromes myéloprolifératifs.
- Elle se caractérise par une prolifération clonale des différentes lignées médullaires, prédominant sur la lignée érythrocytaire.
- Il a été montré en 2005 qu'une mutation activatrice du gène JAK2 (gène codant pour une protéine tyrosine kinase) en position V617F, était présente dans plus de 95 % des cas. La protéine mutée, constitutionnellement activée, est à l'origine de la stimulation des cellules de la lignée érythrocytaire, indépendamment de l'érythropoïétine (EPO).

- Il s'agit donc d'un outil de biologie moléculaire majeur ayant fait réviser et modifier les critères diagnostiques de la maladie.
- Les risques évolutifs de la maladie de Vaquez sont d'une part, les thromboses artérielles et veineuses ainsi que les hémorragies et d'autre part, l'évolution vers une myélofibrose et la transformation en leucémie aiguë.

I. ÉTUDE CLINIQUE

A. Épidémiologie

- Maladie rare : environ 10 nouveaux cas par million d'habitants et par an.
- Médiane d'âge au diagnostic : 60 ans.
- Prédominance masculine.

B. Symptomatologie

Au diagnostic, la maladie peut être asymptomatique (hémogramme systématique). Dans les autres cas on peut observer :

- signes d'hyperviscosité : céphalées, vertiges, somnolence, troubles visuels (flou visuel, myodésopsies) et auditifs (acouphènes)[1] ;
- prurit s'accentuant classiquement au contact de l'eau *(prurit aquagénique)* ;
- douleurs des extrémités, à type de brûlures (érythromélalgies).

C. Examen physique

- Érythrose faciale.
- Splénomégalie, parfois hépatomégalie. Pas d'adénopathie.
- Hypertension artérielle possible.

II. DÉMARCHE DIAGNOSTIQUE

A. Évoquer le diagnostic de polyglobulie

- Sur l'hémogramme, devant :
  - une élévation du taux d'hémoglobine :
    - > 18 g/dl chez l'homme,
    - > 16 g/dl chez la femme ;
  - une élévation de l'hématocrite :
    - > 52 % chez l'homme,
    - > 48 % chez la femme ;
  - une élévation fréquente du chiffre de leucocytes et de plaquettes.
- Autres éléments d'orientation :
  - VS basse, voire nulle ;
  - hyperuricémie ;
  - taux élevé de vitamine B12 (peu utile au diagnostic).

1. Concours Internat 1997.

Il faut également savoir rechercher une polyglobulie devant des manifestations thrombotiques inhabituelles, notamment thrombose porte, thrombose des veines sus-hépatiques (syndrome de Budd-Chiari).

B. Confirmer le diagnostic de polyglobulie

- Par une mesure isotopique de la masse sanguine, permettant de déterminer le volume globulaire ainsi que le volume plasmatique :
  - inutile si hématocrite :
    - > 60 % chez l'homme (polyglobulie certaine) ;
    - > 55 % chez la femme (polyglobulie certaine) ;
  - la polyglobulie est définie par une augmentation du volume globulaire de plus de 20 % de la normale théorique.
- Cette étape tend à être remplacée par la recherche, en première intention, de la mutation V617F du gène JAK2 (*cf. infra*).

C. Éliminer une cause de polyglobulie secondaire

- Hypoxie chronique (interrogatoire, SaO2 ± gaz du sang) :
  - insuffisance respiratoire chronique (bronchopathie chronique obstructive, maladies pulmonaires, syndrome d'apnée du sommeil…) ;
  - cardiopathies congénitales avec shunt droit-gauche ;
  - séjours prolongés en haute altitude.
- Maladies rénales (par sécrétion inappropriée d'EPO) (échographie abdominale, dosage d'EPO élevé) :
  - tumeurs malignes ;
  - kystes rénaux, sténose des artères rénales, hydronéphrose.
- Anomalies de l'hémoglobine :
  - hémoglobine hyperaffine (âge jeune, histoire familiale) ;
  - méthémoglobinémies.
- Intoxication au monoxyde de carbone.
- Autres :
  - tumeurs hépatiques (échographie abdominale) ;
  - phéochromocytome et autres tumeurs surrénaliennes ;
  - fibrome utérin ;
  - hémangioblastome du cervelet (syndrome cérébelleux) pouvant rentrer dans le cadre d'une maladie de Von Hippel-Lindau ;
  - Traitement par androgènes.

D. Confirmer le diagnostic de polyglobulie primitive[1]

- L'examen essentiel est à l'heure actuelle la recherche en biologie moléculaire de la **mutation V617F du gène JAK2**.

1. Concours Internat 1995.

Fiche **Dernier tour**

Maladie de Vaquez

Clinique

Savoir l'évoquer devant :
- des signes d'hyperviscosité ;
- un prurit à l'eau ;
- une érythrose faciale.

Démarche diagnostique

- **Évoquer la polyglobulie sur les données de l'hémogramme :**
  - taux d'hémoglobine > 18 g/dl chez l'homme, > 16 g/dl chez la femme ;
  - taux d'hémoglobine > 52 % chez l'homme, > 48 % chez la femme.
- **Confirmer la polyglobulie par une mesure de la masse sanguine :**
  - augmentation du volume globulaire de plus de 20 % de la normale théorique ;
  - inutile si hématocrite > 60 % chez l'homme, > 55 % chez la femme (polyglobulie certaine).
- **Éliminer une polyglobulie secondaire :**
  - causes d'hypoxie chronique : interrogatoire, SaO2 ++ ;
  - sécrétion inappropriée d'EPO (tumeurs rénales, hépatiques) : écho-abdo +++ ;
  - anomalies de l'hémoglobine (méthémoglobinémies, hémoglobines hyperaffines) ;
  - hémangioblastome du cervelet : examen neuro ++.
- **La recherche de la mutation V617F de JAK2** tend à être réalisée en première intention, au profit des cultures de progéniteurs érythroblastiques.

Diagnostic différentiel

- Fausses polyglobulies :
  - hémoconcentration (diminution du volume plasmatique) ;
  - thalassémie hétérozygote ;
  - syndrome de Gaisböck.
- Autres syndromes myéloprolifératifs :
  - LMC, thrombocytémie essentielle, splénomégalie myéloïde (= myélofibrose primitive) ;
  - mutation V617F de JAK2 possible dans thrombocytémie essentielle et splénomégalie myéloïde ;
  - taux d'hémoglobine et d'hématocrite peuvent être élevés, mais sans polyglobulie avérée.

Complications évolutives

- Thromboses (veineuses et artérielles).
- Crise de goutte.
- Myélofibrose secondaire et transformation en leucémie aiguë.

Principes du traitement

- En urgence (hyperviscosité, complication thrombotique ou hémorragique) : saignées.
- De fond : saignées ou médicaments cytoréducteurs (hydroxyurée).
- Mesures adjuvantes : aspirine à dose antiagrégante, hypouricémiants.
- Contrôle des facteurs de risque cardiovasculaires associés.

ITEM 166

Myélome multiple des os

	Tour 1	Tour 2	Tour 3	Dernier tour
Date				

OBJECTIFS

- Diagnostiquer un myélome multiple des os.

LIENS TRANSVERSAUX

Diagnostic :

ITEM 126 Immunoglobuline monoclonale.

ITEM 215 Rachialgie.

ITEM 328 Protéinurie et syndrome néphrotique chez l'enfant et chez l'adulte.

Complications :

ITEM 231 Compression médullaire non traumatique et syndrome de la queue de cheval.

ITEM 319 Hypercalcémie (avec le traitement).

Sujets tombés aux concours de l'Internat et aux ECN : 1995, 1996, 1997, 1998, 2001, 2004



- 1995 (zone Sud) : homme de 70 ans présentant asthénie, perte de poids et douleurs dorsolombaires de rythme inflammatoire.

Diagnostics à évoquer.
Examens complémentaires à demander en première intention.
Il existe une hypogammaglobulinémie : comment compléter les investigations ?
Connaître les complications de la maladie : hypercalcémie, compression médullaire.
Connaître les complications de la chimiothérapie.

- 1996 (zone Sud) : homme de 63 ans présentant AEG, douleurs rachidiennes et sur le plan biologique, une insuffisance rénale avec protéinurie et une anémie.

Savoir évoquer le diagnostic de MM et savoir organiser les examens complémentaires.
Connaître les mécanismes possibles de l'insuffisance rénale dans le MM.

- 1997 (zone Nord) : homme de 64 ans, douleurs dorsolombaires, hyperprotidémie, anémie et hypercalcémie.

Énoncer le traitement de l'hypercalcémie.
Savoir ce que l'on attend des examens complémentaires.
Connaître les facteurs pronostiques (classification de Salmon et Durie, bêta-2-microglobuline).

- 1998 (zone Sud) : homme de 65 ans, insuffisance rénale de découverte récente sur un fond d'altération général, de troubles digestifs. Il existe une anémie.

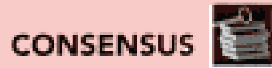
Orientation diagnostique devant une insuffisance rénale.
Savoir rechercher et diagnostiquer une tubulopathie myélomateuse.

- 2001 (zone Nord) : femme de 60 ans, douleurs lombaires et troubles digestifs. Biologiquement, il existe une insuffisance rénale, une hypercalcémie, une anémie et une augmentation de la VS.

Dossier sensiblement identique à celui de 1997.

• 2004 (dossier 8) : femme de 80 ans présentant un syndrome œdémateux, une insuffisance rénale et une protéinurie de taux glomérulaire.

Diagnostic d'un syndrome néphrotique.
Interprétation d'une électrophorèse des protides plasmatiques et urinaires.
Amylose immunoglobulinique (AL) : énoncer les différentes atteintes possibles, les moyens de diagnostic et les principes du traitement.



Aucune conférence de consensus n'existe à ce jour sur ce thème.

POUR COMPRENDRE...

- Le myélome multiple (MM) est une **prolifération clonale de plasmocytes tumoraux** produisant, dans la majorité des cas, un même type d'immunoglobuline (Ig).
- Cette **Ig monoclonale**, retrouvée entière dans le sang et/ou sous forme de chaînes légères dans les urines, apparaît sous la forme d'un « pic » étroit à l'électrophorèse des protides sériques (EPS).
- Quantifiable grâce à cet examen, elle représente ainsi un outil de diagnostic et de suivi de la maladie précieux.
- Malgré les progrès des traitements par chimiothérapie, le MM reste une maladie incurable dont la survie médiane avoisine 4 à 5 ans.

I. PHYSIOPATHOLOGIE

- Les principales conséquences de cette prolifération plasmocytaire sont :
  - une **insuffisance médullaire** (anémie ++) due en partie à l'envahissement de la moelle par les plasmocytes tumoraux ;
  - une **insuffisance rénale**, le plus souvent par précipitation, dans les tubules rénaux, des chaînes légères de l'Ig monoclonale ;
  - des **lésions ostéolytiques** par hyperactivité des ostéoclastes, pouvant être à l'origine d'une hypercalcémie maligne.
- La **diminution des gammaglobulines polyclonales** (hypogammaglobulinémie résiduelle) est source de complications infectieuses (germes encapsulés : **pneumocoque**, *Haemophilus* ; bacilles gram négatifs) parfois sévères.
- De nombreux facteurs de croissance et cytokines, en particulier l'**IL-6**, jouent un rôle majeur dans la prolifération tumorale.
- Certaines manifestations cliniques peuvent être liées aux propriétés physico-chimiques de l'Ig monoclonale **(manifestations « d'aval »)** ITEM 126 :
  - dépôts de chaînes légères dans divers organes (amylose AL, maladie de Randall) ;
  - activité cryoglobuline.

II. ÉPIDÉMIOLOGIE

- Deuxième hémopathie maligne (incidence : 4/100 000/an).
- Âge médian de diagnostic : 60-65 ans.
- Sex-ratio # 1.

III. CIRCONSTANCES DE DÉCOUVERTE

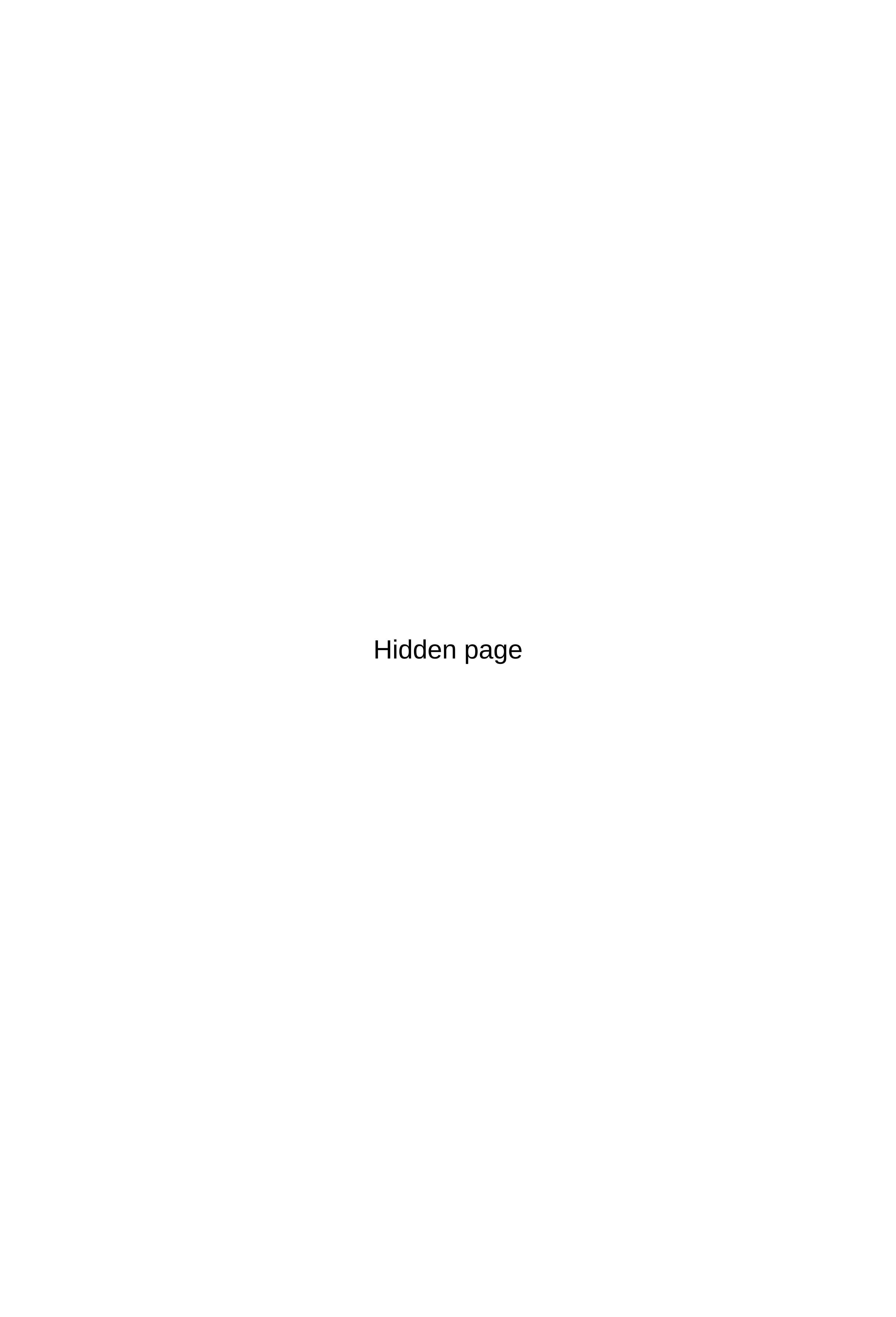
- **La maladie peut être asymptomatique** (en particulier les MM de stade 1). Il s'agit alors d'une découverte fortuite lors d'un examen systématique :
  - pic d'allure monoclonale à l'EPS ;
  - anémie ;
  - hypogammaglobulinémie (MM à chaînes légères).
- Évolution d'une gammapathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS) ITEM 126. Cette évolution est suspectée devant :
  - l'augmentation du taux de l'Ig monoclonal à l'EPS ;
  - l'apparition de symptômes évocateurs (*cf.* ci-dessous) ;
  - une hypercalcémie, une insuffisance rénale, une anémie.
- **Les formes agressives (MM de stade 2 ou 3) sont fréquemment symptomatiques :**
  - le plus souvent, douleurs osseuses (lombalgies symptomatiques ++) de rythme inflammatoire[1], d'apparition récente ITEM 215 ;
  - AEG ;
  - signes d'insuffisance médullaire, notamment syndrome anémique ;
  - parfois, complication d'emblée :
    - fracture pathologique,
    - compression médullaire (tassement vertébral ++) ITEM 231,
    - insuffisance rénale aiguë[2], volontiers précipitée par la prescription d'AINS,
    - hypercalcémie symptomatique (signes neurologiques, troubles digestifs, syndrome polyuropolydypsique) ITEM 319.

IV. EXAMEN CLINIQUE

- Souvent pauvre.
- En cas de pic très élevé, en particulier IgA (= dimères), des signes cliniques neurosensoriels d'hyperviscosité sont possibles :
  - céphalées, vertiges, somnolence, troubles visuels et auditifs ;
  - confirmation par le fond d'œil.

---

1. Concours Internat 1995, 1996, 1997.
2. Concours Internat 1996, 2001.



– insuffisance rénale ;
– insuffisance médullaire.

3. Atteintes rénales du MM

Elles peuvent être présentes au diagnostic ou apparaître lors de l'évolution de la maladie.

- **Tubulopathie myélomateuse :**
  – première cause d'insuffisance rénale dans le MM ;
  – notamment en cas de protéinurie de Bence-Jones (MM à chaînes légères ++) ;
  – résulte de la précipitation des chaînes légères de l'Ig dans les tubules distaux ;
  – facteurs favorisants :
    • médicamenteux : **AINS, produits de contraste iodés**, diurétiques de l'anse, IEC, ARA II, aminosides,
    • infections,
    • déshydratation,
    • hypercalcémie,
    • acidification des urines (diurétiques de l'anse ++).
- **Amylose AL** ITEM 328 :
  – dépôt de chaînes légères, lambda le plus souvent, dans le glomérule ;
  – syndrome néphrotique ;
  – d'autres organes peuvent être atteints :
    • cœur : cardiomyopathie hypertrophique (insuffisance cardiaque, troubles du rythme pouvant entraîner le décès),
    • foie (hépatomégalie, cholestase),
    • système nerveux autonome (hypotension artérielle orthostatique, syndrome pseudo-occlusif) ;
  – diagnostic anatomopathologique (biopsie des glandes salivaires accessoires, PBR) montrant les dépôts amyloïdes, rouge Congo positifs.
- **Maladie des dépôts (syndrome de Randall) :**
  – dépôt de chaînes légères, kappa le plus souvent ;
  – insuffisance rénale d'évolution rapide, syndrome néphrotique ;
  – diagnostic anatomopathologique (les dépôts de chaînes légères sont rouge Congo négatifs).
- **Syndrome de Fanconi :**
  – précipitation des chaînes légères dans les tubules proximaux ;
  – acidose tubulaire hyperchlorémique avec hypokaliémie, hyporuricémie, glycosurie, phosphaturie, aminoacidurie.
- **Cryoglobulinémie.**
- Néphrocalcinose.

■ POEMS.
■ Leucémie à plasmocytes : forme la plus grave, souvent terminale.

Évolution

■ Les MM de stade 1 (indolents) ne doivent pas être traités. Ils évoluent en règle vers une forme plus agressive.
■ Les malades atteints de MM de stades 2 et 3 ont une survie médiane d'environ 5 ans.
■ Des complications peuvent survenir lors des rechutes :
  – insuffisance rénale aiguë (tubulopathie myélomateuse, amylose AL) ;
  – hypercalcémie ;
  – compression médullaire ;
  – fracture pathologique.

ITEM 178

Transfusion sanguine et produits dérivés du sang : indications, complications. Hémovigilance

	Tour 1	Tour 2	Tour 3	Dernier tour
Date				

OBJECTIFS

- Expliquer les risques transfusionnels, les règles de prévention, les principes de traçabilité et d'hémovigilance.
- Prescrire une transfusion des dérivés du sang.
- Appliquer les mesures immédiates en cas de transfusion mal tolérée.

LIENS TRANSVERSAUX

ITEM 162 Leucémies aiguës.

ITEM 297 Anémie.

ITEM 335 Thrombopénie.

ITEM 339 Troubles de l'hémostase et de la coagulation.

CONSENSUS 

- Transfusion de globules rouges homologues : produits, indications, alternatives. Recommandations de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, août 2002.
- Transfusion érythrocytaire en réanimation (nouveau-né exclu). XXIII[e] Conférence de consensus en réanimation et médecine d'urgence, 23 octobre 2003.
- Transfusion de globules rouges. Conférence de consensus du 17 octobre 1993, SFAR.

POUR COMPRENDRE…

Dans ce chapitre, nous distinguons :

- les produits sanguins labiles (PSL) :
  – soit obtenus à partir d'un don de sang total, dont la séparation permet ensuite d'obtenir :

· des concentrés de globules rouges (CGR),
· des concentrés plaquettaires (CP),
· du plasma ;

– soit (cas des concentrés plaquettaires d'aphérèse [CPA] et parfois du plasma) obtenus directement grâce à des séparateurs de cellules permettant de ne recueillir qu'un seul type de PSL mais en plus grande quantité ;

- **les produits sanguins stables (PSS) :**
  – encore appelés médicaments dérivés du sang,
  – extraits de pools de plasma humain,
  – considérés comme des médicaments.

I. PRODUITS SANGUINS LABILES

A. Don du sang

Le don du sang n'est effectué qu'au terme d'un entretien médical visant à vérifier que le donneur répond aux conditions requises et n'y présente pas de contre-indication.

1. Conditions à remplir pour un don du sang

- Poids > 50 kg.
- Âge :
  – 18 à 65 ans pour un don de sang total ;
  – 18 à 60 ans pour un don de plaquettes (CPA) ou de plasma.
- Fréquence :
  – don de sang total :
    • homme : 5 dons/an au maximum (séparés de 2 mois minimum),
    • femme : 3 dons/an au maximum,
    • après 60 ans : 3 dons/an au maximum ;
  – don de CPA : 5 dons/an au maximum ;
  – don de plasma : 20 dons/an au maximum.

2. Principaux motifs d'éviction du don du sang

- Liés à l'état général et aux ATCD du donneur :
  – état général altéré ;
  – diabète insulinodépendant ;
  – maladie épileptique ;
  – ATCD familiaux ou patient à risque de maladie de Creutzfeldt-Jakob ;
  – ATCD de transfusion ou de greffe d'organe ;
  – femme enceinte et jusqu'à 6 mois après l'accouchement ;
  – toxicomanie intraveineuse, conduite sexuelle à risque ;
  – anémie ;
  – personne sous protection légale (tutelle ou curatelle).

- Liés à des infections en cours :
  - syphilis ;
  - hépatites B et C ;
  - VIH ;
  - jusqu'à 2 semaines après guérison d'une maladie virale banale (ex. : grippe, gastro-entérite…) ;
  - jusqu'à 2 semaines après la fin d'un traitement antibiotique.
- Autres :
  - séjour récent en zone impaludée et/ou en Amérique du Sud (à cause de la maladie de Chagas) ;
  - séjour en Grande-Bretagne de plus de 12 mois entre 1980 et 1996 ;
  - soins dentaires, chirurgie, examen endoscopique récents ;
  - piercing ou tatouage récents.

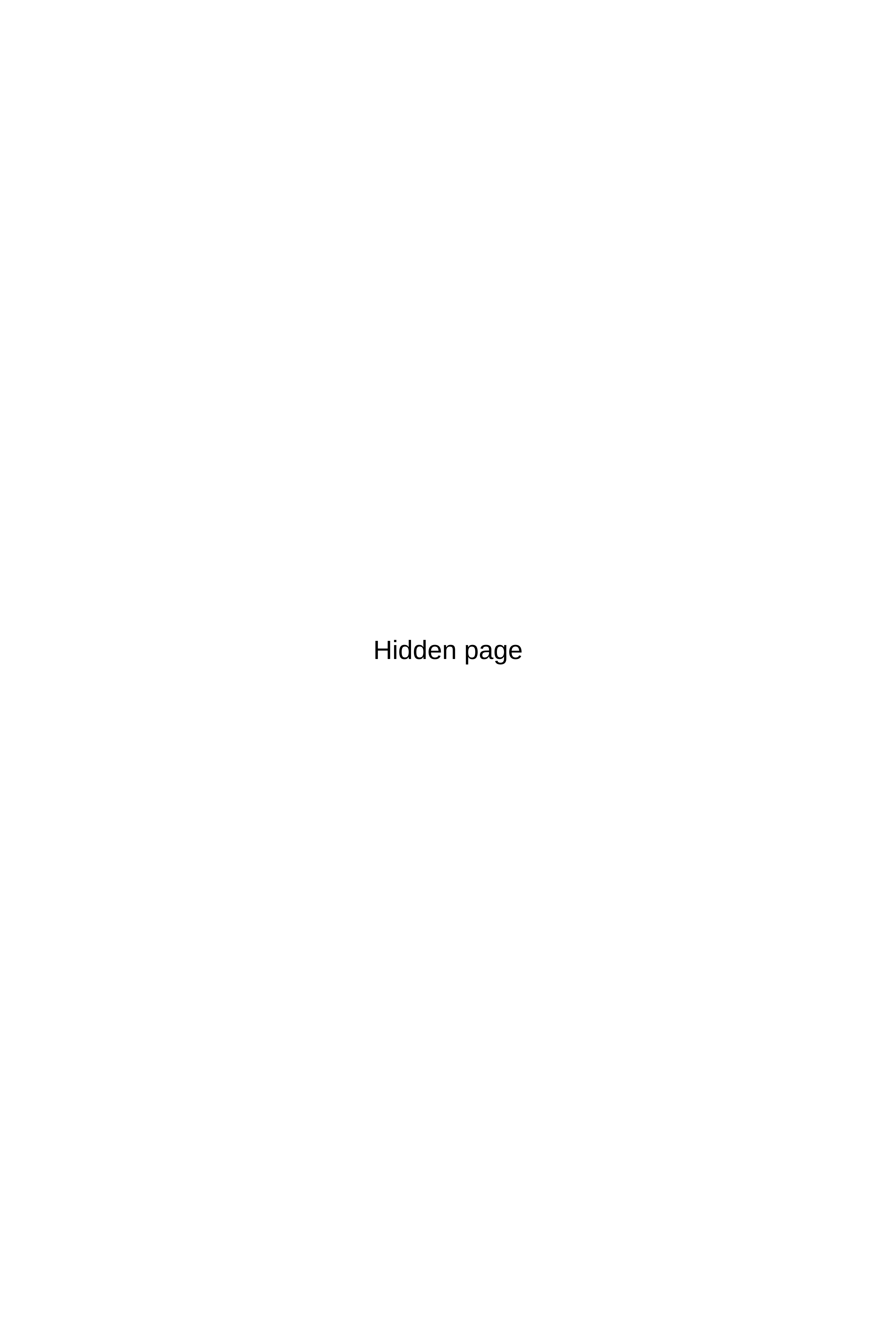
3. Examens systématiques chez le donneur

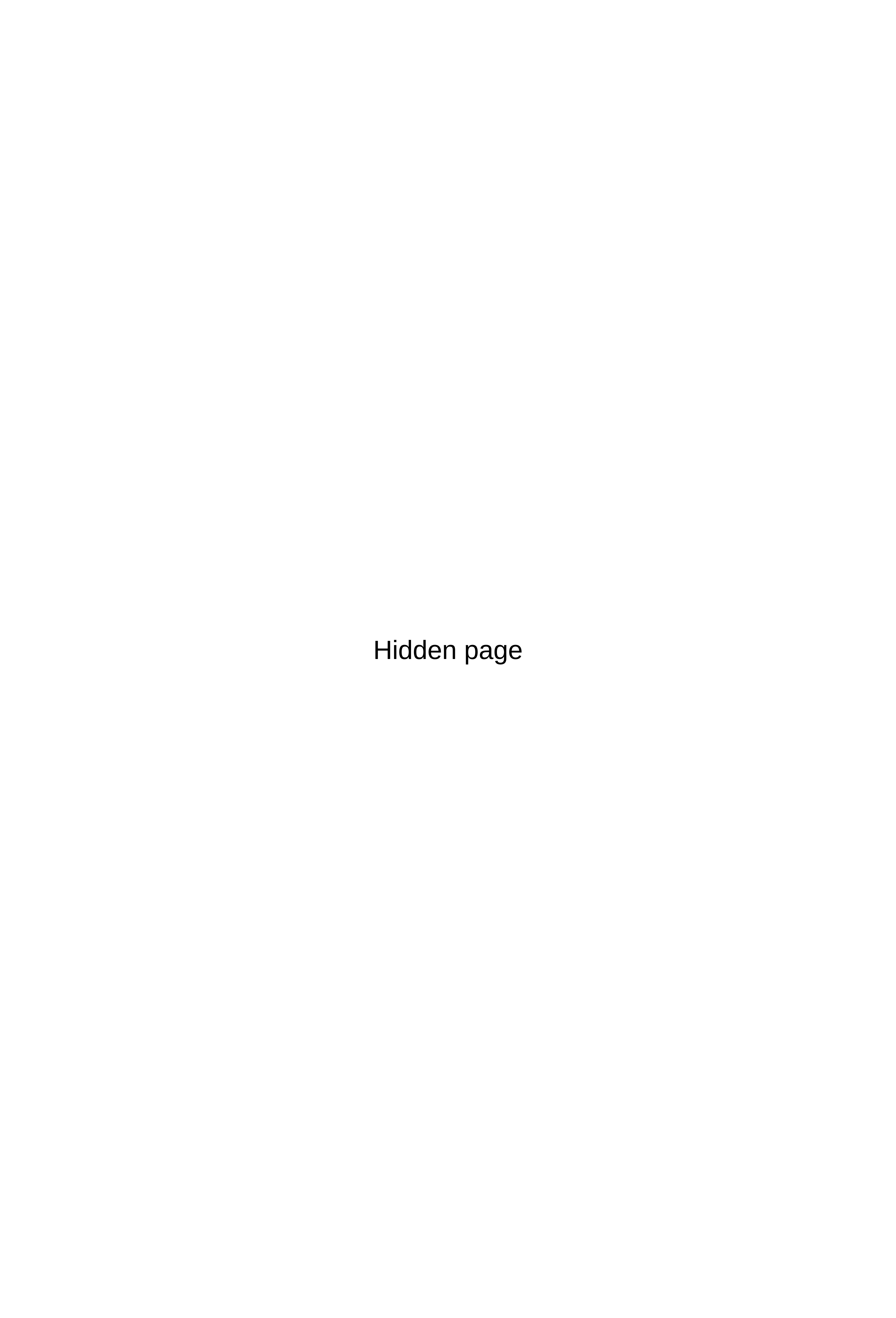
- Groupe sanguin (ABO, rhésus, recherche d'anticorps irréguliers).
- Taux d'hémoglobine.
- Sérologies VIH, HTLV1, hépatites B et C, syphilis.
- Détection de l'ARN du VHC et du VIH par PCR.
- Sérologie palustre et/ou de la maladie de Chagas si séjour à risque dans les trois dernières années.

B. Concentrés de globules rouges

1. Indications générales

- Pertes sanguines (anémie aiguë) :
  - au cours d'un choc hémorragique ;
  - en *per-* ou postopératoire.
- Anémie d'origine centrale :
  - pas d'indication si traitement étiologique disponible (ex. : correction d'une carence martiale, d'une carence vitaminique) sauf en cas de mauvaise tolérance clinique ne permettant pas d'en attendre la correction par ce traitement étiologique :
    - dyspnée,
    - signes de souffrance coronarienne ;
  - hémopathies malignes, aplasies médullaires, chimiothérapie antitumorale :
    - le seuil transfusionnel (même si la tolérance clinique prime) se situe en général aux alentours de 8 g/dl, et plutôt aux alentours de 10 g/dl chez les sujets très âgés ou coronariens,
    - il dépend également du retentissement de l'anémie sur la vie quotidienne : asthénie, vertiges, céphalées…
- Hémoglobinopathies (thalassémies, drépanocytose).


Hidden page


Hidden page

– en cas d'**adénopathies multiples**, il faut évoquer une hémopathie maligne ou un cancer solide au stade métastatique. La LLC est diagnostiquée sur la NFS avant la ponction ganglionnaire (petits lymphocytes matures circulants avec des caractéristiques immunophénotypiques répondant aux critères de Matutes) ITEM 163, 164, alors que les lymphomes et les métastases de cancers solides sont suspectés sur l'aspect des cellules de la ponction ganglionnaire. ITEM 145-160 ;

- **maladies auto-immunes :**
  – elles sont le plus souvent responsables d'adénopathies **multiples**,
  – seule la sarcoïdose est diagnostiquée par l'anatomopathologie : granulome gigantocellulaire sans nécrose caséeuse ITEM 124 ;
  – le lupus érythémateux disséminé ITEM 117, la polyarthrite rhumatoïde et le syndrome de Sjögren sont diagnostiqués par la confrontation des anticorps circulants et la symptomatologie clinique.

V. CONDUITE À TENIR *(fig. 291-1)*

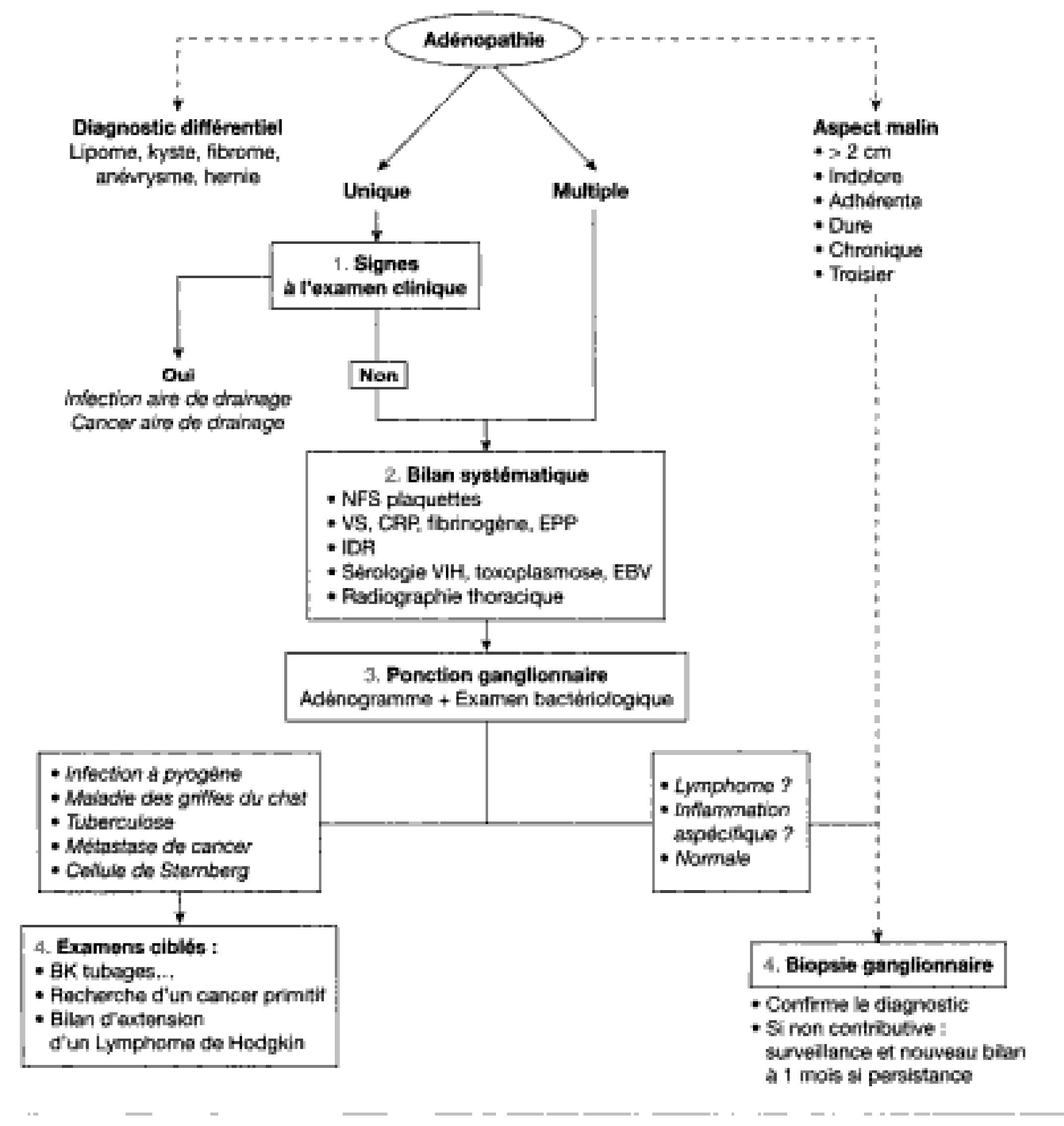


Fig. 291-1. Conduite à tenir devant une adénopathie superficielle.

6) Le diagnostic confirmé, la patiente reçoit un traitement pendant quelques mois qui permet d'obtenir une normalisation de l'hémogramme, sans qu'aucune transfusion n'ait été utile. Six ans après, alors qu'elle débute (depuis un mois) une grossesse après trois fausses couches successives, elle revient avec une nouvelle anémie. Un amaigrissement, une splénomégalie et un ensemble de manifestations biologiques complexes : GR = 1,8 millions/mm^3 ; Hb = 5,6 g/dl ; Hte = 18 % ; VGM = 100 fl ; réticulocytes = 10 % ; plaquettes = 50 000/mm^3 ; GB = 3 100/mm^3 ; PN = 49 % ; lymphocytes = 45 % ; monocytes = 6 % ; VS = 72 (1re heure) ; haptoglobinémie < 0,10 g/l (Nle : 1 à 3 g/l) ; TCA = 56" (témoin = 34" ; témoin + malade = 36") ; anticorps antinucléaires = 1/300e. Quelle pathologie évoquez-vous et sur quels arguments ?
7) Elle se dit fatiguée et essoufflée. Son médecin traitant suggère dans son courrier une transfusion : qu'en pensez-vous ?

• 2001 : femme de 70 ans. Hospitalisée pour douleurs angineuses. Ses principaux antécédents sont un infarctus du myocarde et une hystérectomie pour fibrome. À l'examen : pâleur, tachycardie 110/minute régulière, tension artérielle 130-70 mmHg, ECG : signes de nécrose postérolatérale ancienne, pas de changement par rapport aux ECG antérieurs, transaminases normales. NFS : 1,38 1 012/l GR, Hb 6 g/dl, Hte 18,1 %, volume globulaire moyen 115 μ^3, réticulocytes 3 %, GB 3 600/mm^3, PN 30 %, PE 5 %, lymphocytes 60 %, monocytes 5 %, plaquettes 110 000/mm^3, VS 35-60/mm.

1) Quelles sont les anomalies de l'hémogramme présentées par la malade ?
2) Devant ce tableau clinicobiologique, quels sont les examens biologiques non redondants que vous demandez pour confirmer votre diagnostic ?
3) La fibroscopie gastrique montre une muqueuse atrophique, atrophie confirmée par la biopsie. Parmi les examens supplémentaires, lequel ou lesquels vous parai(ssen)t nécessaire(s) en vue de confirmer le diagnostic de maladie de Biermer ?
4) L'interne des urgences veut transfuser cette patiente. Que pensez-vous de cette perfusion ? Justifiez votre réponse.
5) Le diagnostic de Biermer retenu, la patiente traitée, on la revoit 3 mois plus tard avec un hémogramme normal. Que faut-il surveiller régulièrement par la suite ? Pourquoi ?

• 2006 : femme de 26 ans. Arthralgies inflammatoires depuis 1 mois, purpura, fièvre. Hb 10,7 g/dl, VGM 86,7 fl, TCA 74/témoin 29, plaquettes 29 000, GB 6 600/mm^3.

Les questions 1 et 3 sont en rapport avec les troubles de l'hémostase (item 339), les questions 2, 4, 5, 7 et 8 sont en rapport avec les maladies auto-immunes et le lupus (items 116 et 117).
6) Apparition brutale, alors que le traitement par corticoïdes est diminué, d'une asthénie, tachycardie, pâleur, subictère. Hb 7,8 g/dl, VGM 105, réticulocytes 200 000/mm^3. Que suspectez-vous et quels examens réalisez-vous ? Justifiez votre réponse.

• 2007 : femme de 58 ans. Asthénie, dyspnée d'effort récente. Ménopausée. Tabagisme actif 40PA. Examen cardiovasculaire et pulmonaire normal. Touchers pelviens normaux. Échographie cardiaque et radiographie thoracique normales. Ionogramme, bilan hépatique normaux. NFS : GB 8 000/mm^3 (73 % PNN, 20 % lymphocytes, 5 % monocytes, 2 % éosinophiles), Hb 9 g/dl, VGM 72 fl, réticulocytes 70 000/mm^3. CRP 5 mg/l.

1) Discutez l'origine de la dyspnée d'effort chez cette malade ?
2) Interprétez les examens biologiques qualifiant l'anémie.
3) Devant ce type d'anémie, quels sont les signes ou symptômes que vous cherchez à l'interrogatoire à visée étiologique ?
4) On s'est dirigé vers une origine digestive et on veut réaliser des explorations complémentaires. Expliquez le but et le déroulement de ces examens. Quelles sont les informations à donner et les précautions à prendre avant leur réalisation ?
5) il a été trouvé une masse unique bourgeonnante friable, saignant au contact du fibroscope à 2 cm en amont du bas-fond cæcal. La biopsie de cette masse est en faveur d'un cancer. Les questions 5, 6, 7 et 8 sont en rapport avec les cancers coliques.

CONSENSUS 

• Références médicales opposables. 56. Hématologie en pratique courante. Carence martiale, 2003.

0 **La stratégie de choix devant une anémie microcytaire est le dosage de fer sérique + transferrine + CRP.**

On peut demander en cas de difficulté diagnostique un dosage du **récepteur soluble de la transferrine (RST)** : il est augmenté spécifiquement en cas de carence en fer.



52. Hématologie en pratique courante. Carence martiale, 2003
Références médicales opposables

- Il n'y a pas lieu, pour dépister une carence martiale, de prescrire simultanément un dosage de fer sérique et la ferritinémie[1].
- Il n'y a pas lieu de prescrire un dosage de fer sérique, en présence d'une ferritinémie basse.
- 3. Il n'y a pas lieu, en cas d'anémie hypochrome microcytaire par carence martiale, de demander :
  – une numération des réticulocytes ;
  – un médullogramme.
- 4. Il n'y a pas lieu de demander en première intention, devant une anémie microcytaire[2], une électrophorèse de l'hémoglobine à la recherche d'une thalassémie hétérozygote sans s'être assuré de l'absence de carence martiale.

[1] Le dosage de la ferritine sérique est le test le plus sensible et le plus spécifique, sauf s'il existe un syndrome inflammatoire où une ferritinémie normale n'exclut pas une carence martiale.
[2] L'anémie microcytaire est définie par :
un abaissement de l'hémoglobine (< 130 g/l chez l'homme, < 100 g/l chez la femme non enceinte, < 110 g/l chez la femme enceinte ; chez l'enfant : < 135 g/l à la naissance, < 110 g/l jusqu'à 6 ans, < 120 g/l entre 6 et 14 ans) ;
une diminution de volume globulaire moyen (VGM) (< 70 μ^3 avant 2 ans, < 73 μ^3 entre 2 et 6 ans, < 80 μ^3 entre 6 et 14 ans et chez l'adulte).

- Le bilan martial associé au bilan inflammatoire permet de poser le diagnostic *(tableau 297-2)* :

Tableau 297-2.

	Fer Sérique	CTF	CST	Ferritine	RST
Carence martiale	↓	↑↑	↓	↓	↑
Inflammation chronique	↓	↓	N	↑	N
Carence + inflammation	↓	↓ ou N	↓ ou N	↑ ou N	↑
Thalassémie	↑	N	N	↑	N
Anémie sidéroblastique	N	N	N	N	N
Atransferrinémie		↓↓		↑	

N = normal.

2. Si l'anémie est normo- ou macrocytaire

Il faut poursuivre les investigations à la recherche d'une régénération ou non.

Tableau 297-6. Étiologies d'une carence martiale par perte de fer. (suite)

Étiologies	Conduite à tenir
Saignements digestifs : première cause chez l'homme ITEM 205 – œsophage : varices œsophagiennes (VO) d'hypertension portale, ulcère – estomac : ulcère gastroduodénal, cancer – intestin grêle : ulcères, diverticule de Meckel, polypes, maladie de Crohn, maladie cœliaque, entérite radique – voies biliaires : cancer – côlon : colite ulcéreuse, diverticules, maladie inflammatoire – rectum : hémorroïdes, ulcérations, cancer	1. L'examen clinique recherche un point d'appel : – prises d'AINS, aspirine – hépathopathie, cirrhose – méléna, saignements extériorisés – toucher rectal +++ 2. En l'absence de point d'appel clinique : – sujet jeune (< 45 ans) : FOGD + biopsies systématiques (duodénum + estomac) – sujet âgé : coloscopie + biopsies 0 3. Si les examens sont normaux : – vidéocapsule pour exploration complète du grêle – angio-TDM si vidéocapsule normale
Autres causes : – saignements provoqués (maladie de Lasthénie de Ferjol) – hématurie macroscopique répétée – hémolyse chronique : valves mécaniques, circulation extracorporelle (dialyse) – hématurie paroxystique nocturne	Examen clinique permettant l'orientation diagnostique

FOGD = fibroscopie œsogastroduodénale.

B. Malabsorption

- Circonstances altérant l'absorption : thé, protecteurs gastriques, cuisson importante des aliments.
- **Maladie cœliaque** : 5 % des étiologies de carence martiale ITEM 303.
- Résection intestinale importante (estomac, grêle).
- Gastrites.

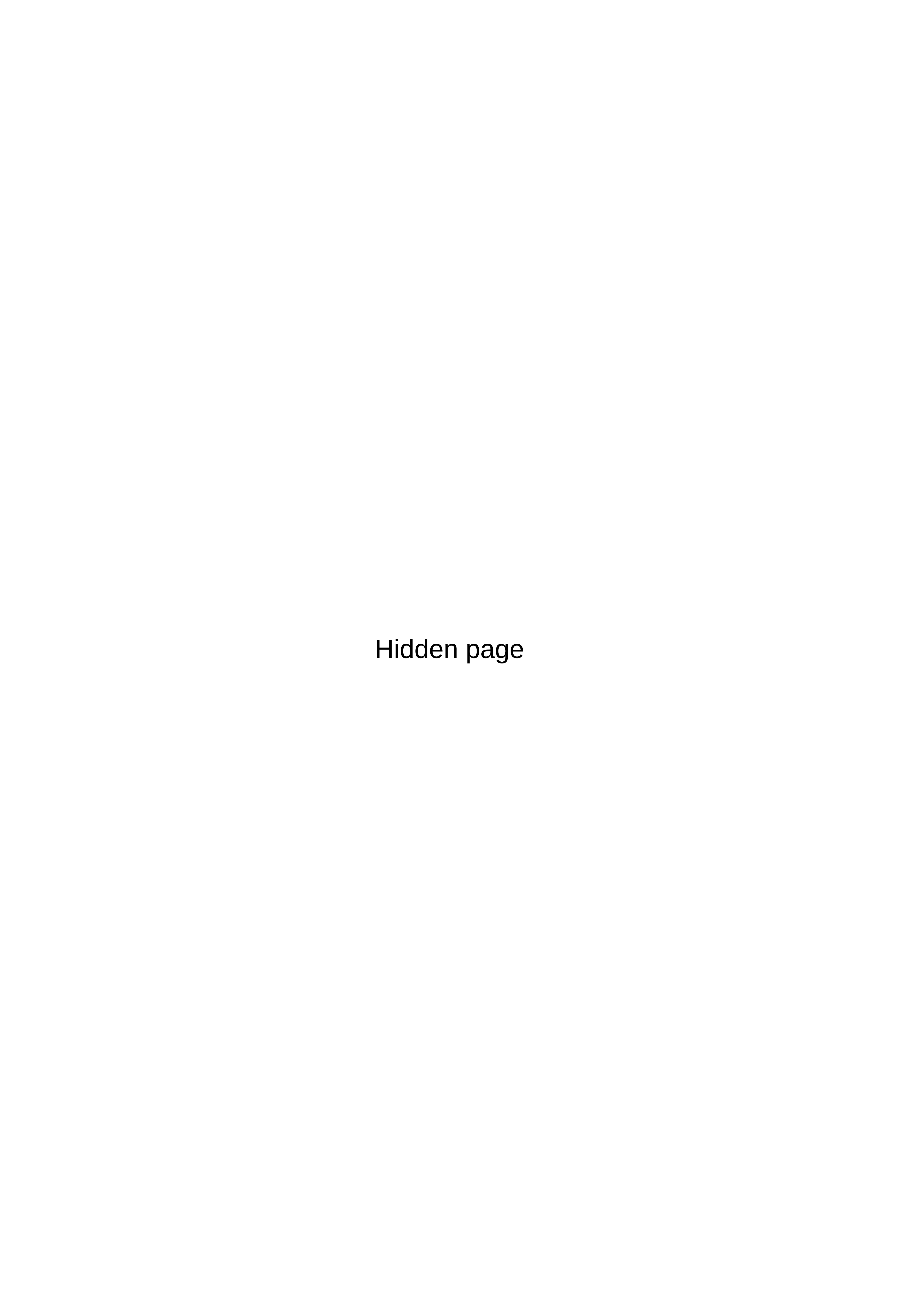
C. Apports inférieurs aux besoins ITEM 110

- Alimentation pauvre en fer, anorexie mentale.
- Grossesses rapprochées (besoins en fer pendant la grossesse = 6 mg/j), allaitement ITEM 16.
- Nourrissons ITEM 34.

V. TRAITEMENT

A. Traitement étiologique

0
- Indispensable.
- Si aucune étiologie n'est trouvée :
  - débuter le traitement substitutif en fer ;
  - surveiller l'évolution ;
  - reprendre les investigations en cas de récidive de carence martiale.



atteinte des paires crâniennes possible). Les signes neurologiques peuvent précéder l'anémie et peuvent persister après traitement substitutif.

B. Diagnostic biologique

Le diagnostic est suspecté sur la NFS.

- NFS : anémie mégaloblastique VGM (> 120 fl).
- Réticulocytes < 150 000 : arégénérative.
- Leuconeutropénie et thrombopénie possibles.
- Frottis : atteinte de toutes les lignées (anisocytose, macrocytose, neutrophiles hyper-segmentés, plaquettes géantes).

Présence de signes biologiques d'hémolyse (avortement intramédullaire).

Le **diagnostic positif** est apporté par :

- myélogramme : moelle riche, « bleue » car les cellules sont de grande taille et colorées par la préparation des lames (mégaloblastes à noyau jeune et cytoplasme mature = asynchronisme de maturation nucléoplasmique, métamyélocytes géants, mégacaryoblastes). Le myélogramme élimine les autres causes d'anémie macrocytaire ;

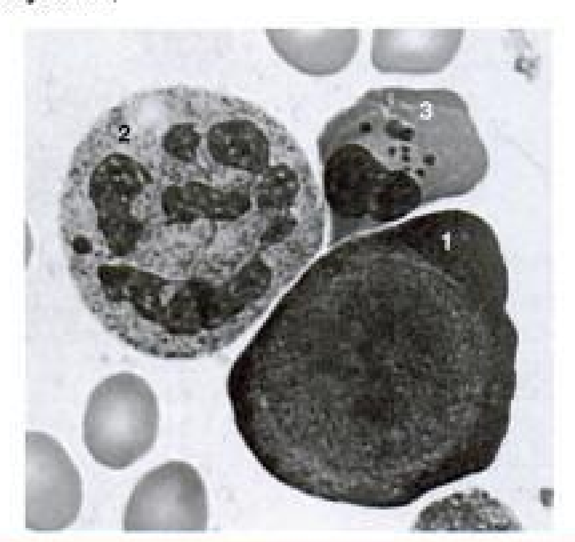


Fig. 297-2. Anémie par carence en vitamine B12.
Myélogramme montrant un mégaloblaste (1) (remarquable par son cytoplasme hyperbasophile (bleu) donnant à la moelle un aspect de « moelle bleue » et une chromatine fine). A côté on observe un polynucléaire à noyau hyper segmenté (2) et un mégaloblaste acidophile (3) dont le noyau est fragmenté. L'ensemble de ces trois éléments évoque la carence en vitamine B12.



Fig. 297-3. Anémie par carence en vitamine B12.
Myélogramme mettant en évidence sur ces trois mégaloblastes d'âges différents l'asynchronisme de maturation nucléoplasmique puisque la chromatine paraît fine et perlée alors que le cytoplasme est déjà hémoglobinisé (grisâtre). *(voir cahier couleurs)*

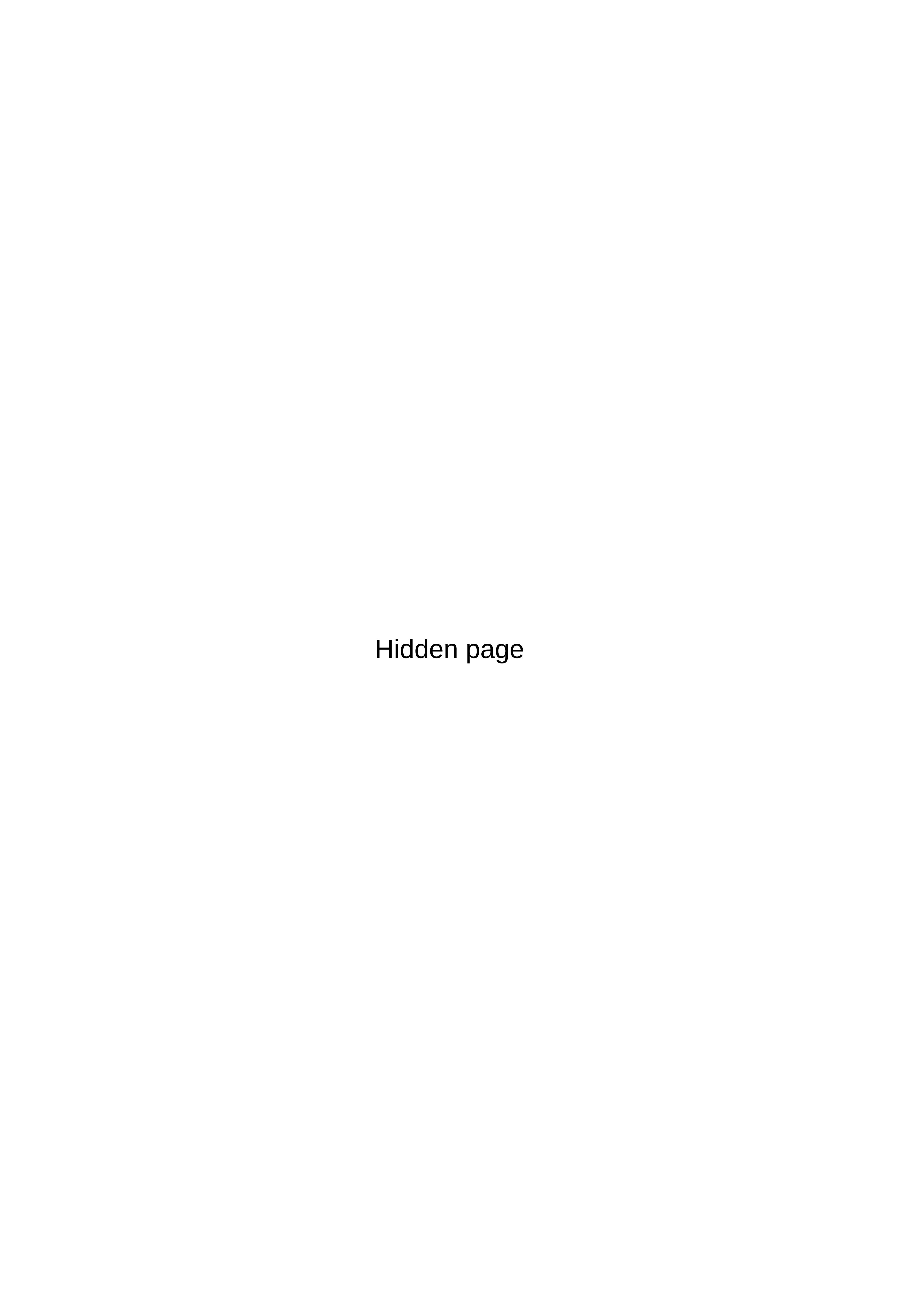

Hidden page

Tableau 297-10.

Fréquence	Test de Coombs direct		Particularités cliniques
60-70 %	Anticorps chaud	45 % IgG +c *anti-Rh*	Splénomégalie 50 %, fébricule, hémolyse intravasculaire ou intratissulaire
		15 % IgG *anti-Rh*	
		10 % c *anti-I*	
25 %	Anticorps froid	c *anti-I*	Maladie des agglutinines froides : acrocyanose au froid, syndrome de Raynaud
		IgG +c	
		IgG	
5 %	Anticorps biphasique	IgG *anti-P*	Hémoglobinurie paroxystique *a frigore :* hémolyse intravasculaire aiguë avec urines teintées (hémoglobinurie)
		IgG +c	

c = complément.

C. Étiologies

Tableau 297-11.

AHAI	Étiologies
AHAI à anticorps chauds	– **Idiopathique** 60 % – **Hémopathies lymphoïdes** 25 % : LLC ++, lymphomes non hodgkiniens, lymphome angio-immunoblastique, maladie de Waldenström, maladie de Hodgkin – **Maladies auto-immunes :** lupus, polyarthrite rhumatoïde, rectocolite hémorragique, maladie de Crohn, syndrome de Sjögren – **Médicaments** 10-20 % : *Aldomet* (méthyldopa), fludarabine +++ – **Autres :** cancer et kystes de l'ovaire
AHAI à anticorps froids (maladie des agglutinines froides)	**IgM monoclonale anti-i :** Waldenström, lymphomes, LLC **Infections :** *Mycoplasma pneumoniae*, EBV, CMV
AHAI à anticorps biphasiques (hémoglobinurie paroxystique)	**Idiopathique ++** **Infection virale :** VZV, EBV, oreillons, rougeole *Mycoplasma pneumoniae*

LLC = leucémie lymphoïde chronique.

D. Traitement

Tableau 297-12.

AHAI	Traitement
AHAI à anticorps chauds	– 1re intention : prednisone 1 à 2 mg/kg/j jusqu'à normalisation de l'Hb (généralement en 2-3 semaines), puis décroissance très lente et prudente sur environ 6 mois à 12 mois – 2e intention : splénectomie – 3e intention : Ac anti-CD20, immunosuppresseurs (*Endoxan* : cyclophosphamide), *Danatrol* (danazole)
AHAI à anticorps froids (maladie des agglutinines froides)	Transfusion de culots globulaires réchauffés Anti-CD20 (rituximab) Immunoglobulines intraveineuses
AHAI à anticorps biphasiques (hémoglobinurie paroxystique)	Corticothérapie

Tout traitement d'une AHAI doit être associé à une supplémentation en folates pour aider la régénération médullaire. B

2. Biologie

- Anémie hémolytique.
- Frottis sanguin : corps de Heinz.
- Test d'orientation : auto-hémolyse excessive *in vitro* non corrigée par le glucose.
- Diagnostic de certitude :
  – en période d'hémolyse : dosage de G6PD après élimination des réticulocytes (qui sont très riches en G6PD) par centrifugation ; dosage combiné G6PD/pyruvate kinase dans le sang total (élévation de PK et G6PD normal) ;
  – hors période d'hémolyse : dosage de G6PD.

C. Traitement

- Préventif : éviction des facteurs déclenchants.
- Le plus souvent normalisation spontanée en 1 à 2 semaines à l'arrêt du facteur déclenchant.
- Conseil génétique.

V. DÉFICIT PYRUVATE KINASE

- Anémie hémolytique corpusculaire liée à un déficit enzymatique.
- Transmission autosomique récessive.
- 2e enzymopathie dans le monde.
- Circonstances de découverte très similaires à la sphérocytose (ictère néonatal fréquent, splénomégalie) et complications identiques.
- Examens complémentaires :
  – frottis sanguin : GR crénelés, surtout absence de sphérocytes ;
  – auto-hémolyse corrigée par le glucose ;
  – le dosage de la pyruvate kinase effondrée affirme le diagnostic.
- Traitement : splénectomie dans les formes sévères, support transfusionnel, supplémentation en folates.

VI. HÉMOGLOBINURIE PAROXYSTIQUE NOCTURNE

A. Généralités

- Seule anémie hémolytique corpusculaire acquise.
- Mutation acquise du gène PIG-A sur le chromosome X (régulant la synthèse de glycophosphate inositol [GPI]) dans les cellules souches hématopoïétiques.
- Le GPI permet l'ancrage sur la surface de toutes les cellules hématopoïétiques circulantes de protéines CD55 et CD59 dont le rôle est l'inhibition du complexe lytique du complément (c5-c9). L'activation du complément (en absence de protéines inhibitrices à la surface membranaire) induit la lyse des GR et l'activation des plaquettes.

Le gène muté est plus fréquemment rencontré dans les populations d'Afrique centrale, des Antilles, d'Inde, du Moyen-Orient et du Bassin méditerranéen.

Les sujets hétérozygotes HbA/S sont le plus souvent asymptomatiques sans anémie ni hémolyse mais peuvent présenter, dans certains cas d'hypoxémie importante, des crises de falciformation.

Les sujets les plus exposés et faisant l'objet de ce chapitre sont les homozygotes HbS/S et les sujets doubles hétérozygotes ayant une autre hémoglobinopathie (thalassémie : HbS/Thal, hémoglobinose C : HbS/C).

B. Manifestations cliniques

Les manifestations cliniques apparaissent après les 2-3 premiers mois de vie, parallèlement à l'apparition de la chaîne bêta.

1. Anémie

- Mécanisme d'hémolyse intratissulaire chronique responsable de **splénomégalie et ictère.**
- **Bonne tolérance** clinique à des taux habituellement entre 6 et 8,5 g/dl.
- Épisodes **d'aggravation aiguë** et mauvaise tolérance de l'anémie en cas de :
  - **infections virales notamment parvovirus B19** ;
  - **falciformation intrasplénique :** augmentation brutale de la rate et séquestration de GR intrasplénique. Première cause de décès du nourrisson drépanocytaire.
- **Auto-immunisation** possible (test de Coombs positif), due aux anomalies de la membrane du drépanocyte.

2. Crises aiguës vaso-occlusives

Facteurs déclenchants :

- hypoxémie (un voyage en haute montagne peut suffire) ;
- acidose ;
- déshydratation ;
- infections ;
- toxiques et produits de contraste iodés ;
- fièvre, changements brutaux de température corporelle.

La polymérisation de l'Hb mutée conduit à la falciformation et l'obstruction de la lumière des vaisseaux : **infarctus tissulaires**. Ces accidents vaso-occlusifs sont particulièrement **douloureux** et peuvent toucher tous les organes :

- **Infarctus osseux, ou ostéo-articulaires :**
  - chez le petit enfant, **le syndrome « pied-main »** est très évocateur d'une crise drépanocytaire (douleur simultanée du tarse et du carpe) ;
  - les infarctus osseux costaux sont responsables d'embols graisseux conduisant au **syndrome thoracique aigu** : infarctus pulmonaires s'exprimant par

- **Manifestations cliniques** :
  - hémolyse (ictère, splénomégalie) ;
  - hyperplasie médullaire : déformation des os du crâne (turricéphalie), des os de la face (avec risque de compression des voies aériennes et des nerfs crâniens), amincissement des corticales des os longs avec risque fracturaire ;
  - retentissement cardiaque : cardiopathie dilatée ;
  - hémochromatose par surcharge en fer liée aux transfusions.
- **Manifestations biologiques :**
  - anémie fortement microcytaire (VGM 50-70 fl) ;
  - nombreuses anomalies aux frottis sanguins ;
  - régénérative ;
  - hémolytique (LDH bilirubine libre élevés).
- Électrophorèse de l'hémoglobine : présence quasi exclusive d'hémoglobine fœtale (F).
- Traitement : support transfusionnel avec objectif Hb 9-10 g/dl. Association de chélateurs du fer dès que la ferritine est > 1 000 µg/l. La splénectomie peut diminuer les besoins transfusionnels. Conseil génétique.

2. Bêtathalassémie hétérozygote : bêtathalassémie mineure

- C'est la plus fréquente des thalassémies.
- Présence d'un gène fonctionnel pour la synthèse de la chaîne bêta.
- Manifestations cliniques peu apparentes : anémie discrète ou absente, microcytose variable. Aspect de pseudopolyglobulie microcytaire.
- Le diagnostic peut être évoqué après avoir éliminé une carence en fer.
- Électrophorèse de l'hémoglobine : augmentation de l'Hb A2, parfois augmentation de l'Hb fœtale.
- Aucun traitement n'est nécessaire.

C. Alphathalassémie

1. Mutation des quatre gènes : *Hydrops foetalis* ou anasarque fœtoplacentaire

- Absence totale de chaîne alpha globine.
- Anémie chez le fœtus se manifestant par une anasarque et une mort fœtale *in utero* au cours du 3e trimestre de grossesse ou peu après la naissance.
- Des manifestations de toxémie gravidique sont possibles chez la mère.
- L'interruption thérapeutique de grossesse précoce est conseillée.

2. Mutation de trois gènes sur quatre : hémoglobinose H

- Présence d'un gène fonctionnel pour la synthèse de la chaîne alpha.
- Anémie hémolytique se révélant dans la période néonatale ou dans les premiers mois de la vie : ictère, splénomégalie, hépatomégalie, déformations osseuses liées à l'hyperplasie médullaire.

- La NFS montre une anémie microcytaire régénérative (mais régénération faible par rapport à la profondeur de l'anémie). Le diagnostic est évoqué sur le frottis sanguin (corps de Heinz intra-érythrocytaires).
- Éléctrophorèse de l'hémoglobine : présence d'Hb H ($\beta 4$).

3. Mutation de deux gènes sur quatre : alphathalassémie mineure

Pseudopolyglobulie microcytaire mais l'électrophorèse de l'hémoglobine est normale.

4. Mutation d'un gène sur quatre : alphathalassémie silencieuse

- Microcytose sans anémie et sans anomalie de l'hémoglobine.
- Électrophorèse de l'hémoglobine normale.

Anémie mégaloblastique : étiologies.

	Carence en B12	Carence en B9
Apport	régime végétarien strict	Alcoolisme, nutrition parentéale Grossesses
Toxique	biguanides, anti-H2	Méthotrexate, *Bactrim* (cotrimoxazole)
Appareil digestif	Estomac : Biermer +++ Insuffisance pancréatique Résection iléale, pullulation microbienne	Résection digestive Fistule Maladie cœliaque
Congénital	Déficit en FI	

Anémie hémolytiques.

Corpusculaires	Extracorpusculaires
Constitutionnelles dues au GR lui-même	Acquises dues à une cause externe
Anomalie de la membrane du GR	Anémies hémolytiques auto-immunes : – infections aiguës – cancers, hémopathies malignes – maladie auto-immune – médicaments – idiopathiques
Anomalie de voies enzymatiques	Toxiques
Anomalie de l'hémoglobine	Bactériennes, parasitaires (paludisme)
Hémoglobinurie paroxystique nocturne	Mécaniques : MAT, valves mécaniques

Anémie par carence martiale

Cause d'anémie la plus fréquente. Touche toutes les populations et tous les âges. Problème de santé publique.

Diagnostic clinique

- **Syndrome anémique** (asthénie, pâleur, dyspnée, tachycardie, souffle cardiaque, lipothymie, vertiges, acouphènes) : bonne tolérance pour des taux d'Hb bas car d'installation chronique.
- **Syndrome carentiel** :
  - fragilité des phanères fragilité des muqueuses ;
  - troubles du comportement alimentaire (la pica).

Diagnostic biologique

- **Le bilan biologique permettant le diagnostic positif est au choix** 0 :
  - fer sérique + CTF + CST ;
  - ferritine + CRP.
- **Les anomalies biologiques sont par ordre chronologique d'apparition** 0 :
  - ferritine basse ;
  - CTF élevé ;
  - fer sérique et CST bas ;
  - microcytose (VGM < 80 fl) ;
  - hypochromie (CCMH < 32 gL).

■ Les autres anomalies biologiques sont : leucopénie, thrombocytose réactionnelle. Le dosage des réticulocytes n'a pas d'indication : il est forcément bas (anémie arégénérative).

■ L'anémie ferriprive est donc une anémie microcytaire arégénérative hypochrome.

Diagnostic différentiel : il s'agit des autres anémies microcytaires

■ Anémie inflammatoire : CRP ou autre marqueur d'inflammation élevé, transferrine basse (CFT bas, CST normal ou bas), ferritine élevée.

■ Autres anémies microcytaires (rares) : thalassémie, saturnisme, anémie sidéroblastique, hyperthyroïdie, carence en vitamine B1 et B6.

Bilan étiologique : primordial +++

■ **70 % des cas, saignement chronique** 0 **:**

– femme : saignements d'origine gynécologique. **L'examen gynécologique doit être systématique devant toute anémie microcytaire chez la femme** 0. En cas de normalité, on fait les investigations digestives (fibroscopie, coloscopie) en deuxième intention ;

– homme : **saignements digestifs d'origine haute ou basse** :

• homme jeune (< 45 ans) : FOGD en 1re intention (ulcère gastro duodénal). Coloscopie en 2e intention,

• > 45 ans : coloscopie en 1re intention (cancer colique). FOGD en 2e intention,

• les biopsies gastriques et coliques doivent être systématiques ++++.

■ **Malabsorption :**

– 5 % cas maladie cœliaque ;

– autres : résection intestinale, gastrite, chélateurs du fer.

■ **Carence d'apports** : grossesses rapprochées, régime végétalien, nourrissons.

Traitement

■ Traitement étiologique +++ 0.

■ Le bilan martial doit précéder tout début de substitution martiale 0.

■ Traitement martial :

– voie orale : sels ferreux au minimum 100 mg/j chez l'adulte pendant 4 à 6 mois. Exemple *Tardyferon* (sulfate ferreux) 1 cp. × 2/j ;

– voie parentérale : en cas de voie orale impossible ou hémodialyse. Exemple *Venofer* (fer) 1 à 2 amp. × 2 à 3 fois/semaine.

Surveillance

■ Tolérance : la voie orale peur entraîner des troubles digestifs (diarrhée, constipations) et une coloration noire des selles.

■ Efficacité :

– ferritinémie à prélever 4 à 6 mois après le début du traitement : sa normalisation permet l'arrêt du traitement ;

– NFS + ferritine 6 mois après l'interruption du traitement : permet de s'assurer de l'absence de récidive de l'anémie carentielle qui fait reprendre les investigations étiologiques.

■ En cas d'échec, évoquer : mauvaise observance, malabsorption, thalassémie, persistance de la cause.

Anémie par carence en vitamine B12 et folates

Cause d'anémie la plus fréquente. Touche toutes les populations et tous les âges. Problème de santé publique.

Diagnostic clinique

- **Syndrome anémique :** bien toléré, d'installation chronique.
- **Syndrome carentiel :**
  - commun : atrophie des muqueuses ;
  - spécifique à la carence en vitamine B12 : sclérose combinée de la moelle.

Diagnostic biologique :

- Anémie macrocytaire (VGM > 100 fl), voire mégaloblastique (VGM > 120 fl).
- Arégénérative (réticulocytes < 150 000/mm^3).
- Peut être accompagnée de leuconeutropénie et thrombopénie avec anomalies morphologiques au frottis.

Diagnostic positif

- Dosages vitaminiques 0.
- Myélogramme indispensable pour écarter une autre cause d'anémie centrale.

Diagnostic étiologique : primordial +++

- Maldigestion dans 50-60 % des cas.
- Carences d'apport.
- Malabsorption :
  - Carence en folates : maladie cœliaque. Maladie de Crohn.
  - Carence en vitamine B12 : maladie de Biermer +++, gastrectomie totale.
- Médicaments.

Bilan de la maladie de Biermer 0

- Recherche d'Ac anti-facteur intrinsèque (FI) et anticellules pariétales.
- Recherche d'autres maladies auto-immunes associées (thyroïde, auto-immune, diabète).
- FOGD + biopsies : gastrite atrophique. Recherche un cancer gastrique associé (Risque relatif X6).

Traitement

- Étiologique +++.
- La substitution vitaminique n'est débutée qu'après le dosage vitaminique, le myélogramme et le bilan étiologique 0.
- Carence en folates : apport PO ou IV : 30 mg/j pendant 2 mois.
- Carence en vitamine B12 : traitement PO équivalent au traitement parentéral (même en cas de malabsorption) : 1 000 µg/j pendant 10 j puis 1 000 µg/semaine jusqu'à normalisation de l'Hb, puis 1 000 µg/mois à vie.

Surveillance

- Efficacité : normalisation de la NFS après 2 mois.
- En cas de maladie de Biermer : surveillance annuelle de la FOGD (+ biopsies) car risque de cancer gastrique.

- dermatologiques :
  - prurit,
  - dermographisme,
  - angio-œdème,
  - rash, éruptions cutanées ;
- digestives :
  - diarrhée chronique,
  - douleurs abdominales, nausées ;
- autres :
  - asthénie, sueurs nocturnes, perte de poids,
  - hépatosplénomégalie.

En l'absence de signe clinique, il faut faire de principe une radiographie thoracique et un électrocardiogramme. [0]

II. DIAGNOSTIC ÉTIOLOGIQUE

A. Première intention

Trois étiologies principales sont à évoquer en **première intention** *(tableau 311-1)*. [0]

Tableau 311-1.

Étiologies	Conduite à tenir
Allergies : – asthme, rhinite, syndrome de Widal, aspergillose bronchopulmonaire allergique (ABPA) ITEM 115 – eczéma, dermatite atopique ITEM 114 – allergie médicamenteuse – L tryptophane : hyperéosinophilie + myalgies	Interrogatoire (terrain atopique, facteur déclenchant, évolution saisonnière) IgE totales, IgE aspergillaires si ABPA Prick test Test d'arrêt du médicament incriminé
Dermatoses prurigineuses : – pemphigus – dermatite herpétiforme – psoriasis ITEM 123 – érythème polymorphe	
Helminthiases : ITEM 100 – anguillulose – ascaridiose – distomatose – trichinose – toxocarose – hypodermomyase – hydatidose – oxyurose – téniasis – échinoccocose – bilharzioses – filarioses – ankylostomiase	Recherche systématique, même en l'absence d'arguments à l'interrogatoire ou à l'examen clinique [0] Coproculture, examen parasitologique des selles 3 jours de suite [0] Sérologies spécifiques Radiographie standard, biopsie musculaire pour la trichinose (larves enkystées calcifiées) En l'absence de documentation : traitement antiparasitaire d'épreuve à large spectre (ex. : ivermectine) [0]

B. Deuxième intention

Les étiologies à évoquer en **deuxième intention** sont *(tableau 311-2)* :

Tableau 311-2.

Étiologies	Conduite à tenir
Cancers et hémopathies malignes : – maladie de Hodgkin ITEM 164 – lymphoproliférations T – syndromes myéloprolifératifs (leucémie myéloïde chronique) – leucémie aiguë lymphoblastique T – LAM 4 à différenciation éosinophile ITEM 162 – mastocytoses – cancer solide (pancréas, foie, poumon, sein, endomètre, rein)	– Interrogatoire, examen clinique à la recherche d'un syndrome tumoral – NFS : cytopénies par envahissement médullaire, cellules anormales circulantes – Électrophorèse des protéines plasmatiques – Recherche d'un clone lymphocytaire T – Myélogramme avec caryotype
Maladies de système ITEM 116 : – vascularites : Churg et Strauss, Wegener, périartérite noueuse – lupus, polymyosite, dermatopolymyosite – fasciite à éosinophiles	– Signes cliniques – Bilan d'auto-immunité – Syndrome inflammatoire biologique : NFS, VS, CRP
Autres : – maladie de Crohn, rectocolite hémorragique – maladie de Whipple – gastro-entérite à éosinophiles – cholangite sclérosante primitive – maladie de Carrington (pneumopathie chronique à éosinophiles) – maladie des emboles de cholestérol – déficits immunitaires primitifs : Wiskott-Aldrich	Ils sont guidés par l'interrogatoire et l'examen clinique

C. Diagnostics d'élimination : éosinophilies primitives

Les hyperéosinophilies primitives sont à évoquer en cas de :

- bilan initial négatif ;
- persistance de l'hyperéosinophilie ;
- syndrome inflammatoire biologique ;
- symptômes d'hyperéosinophilie chronique.

Les éosinophilies primitives comprennent la leucémie à éosinophiles et le syndrome d'hyperéosinophilie (SHE) idiopathique.

1. Leucémie à éosinophiles

- Définie par :
  - éosinophilie > 1 500/mm^3, durant plus de 6 mois ;
  - existence d'un clone d'éosinophiles avec preuve cytogénétique ou moléculaire ;
  - augmentation des formes immatures d'éosinophiles circulants et de blastes médullaires ;

– symptômes organiques d'hyperéosinophilie (cardiaques, pulmonaires, neurologiques, cutanés) ;

– éliminations des causes d'éosinophilies secondaires.

■ La mutation clonale la plus fréquemment retrouvée est la délétion 4q12 qui induit la fusion de deux gènes (FIP1L1-PDGFRA) entraînant l'activation constitutionnelle d'une tyrosine kinase. D'autres anomalies caryotypiques sont possibles.

■ L'incidence est principalement masculine (9/1 femme).

■ Le pronostic est réservé.

■ Les acutisations (transformation en leucémie aiguë) sont possibles.

■ On peut obtenir une réponse thérapeutique avec les inhibiteurs de tyrosine kinase (imatinib : *Glivec*).

2. Syndrome d'hyperéosinophile (SHE) idiopathique

■ Défini par :

- éosinophilie > 1 500/mm^3, durant plus de 6 mois ;
- absence d'argument pour une clonalité ;
- absence d'autres causes d'hyperéosinophilie ;
- atteinte organique.

■ Le traitement est symptomatique :

– corticothérapie en cas de symptômes ;

– anticoagulation prophylactique, anti-agrégants plaquettaires car risques thromboemboliques liés à l'hyperéosinophilie ;

– antihistaminiques si prurit.

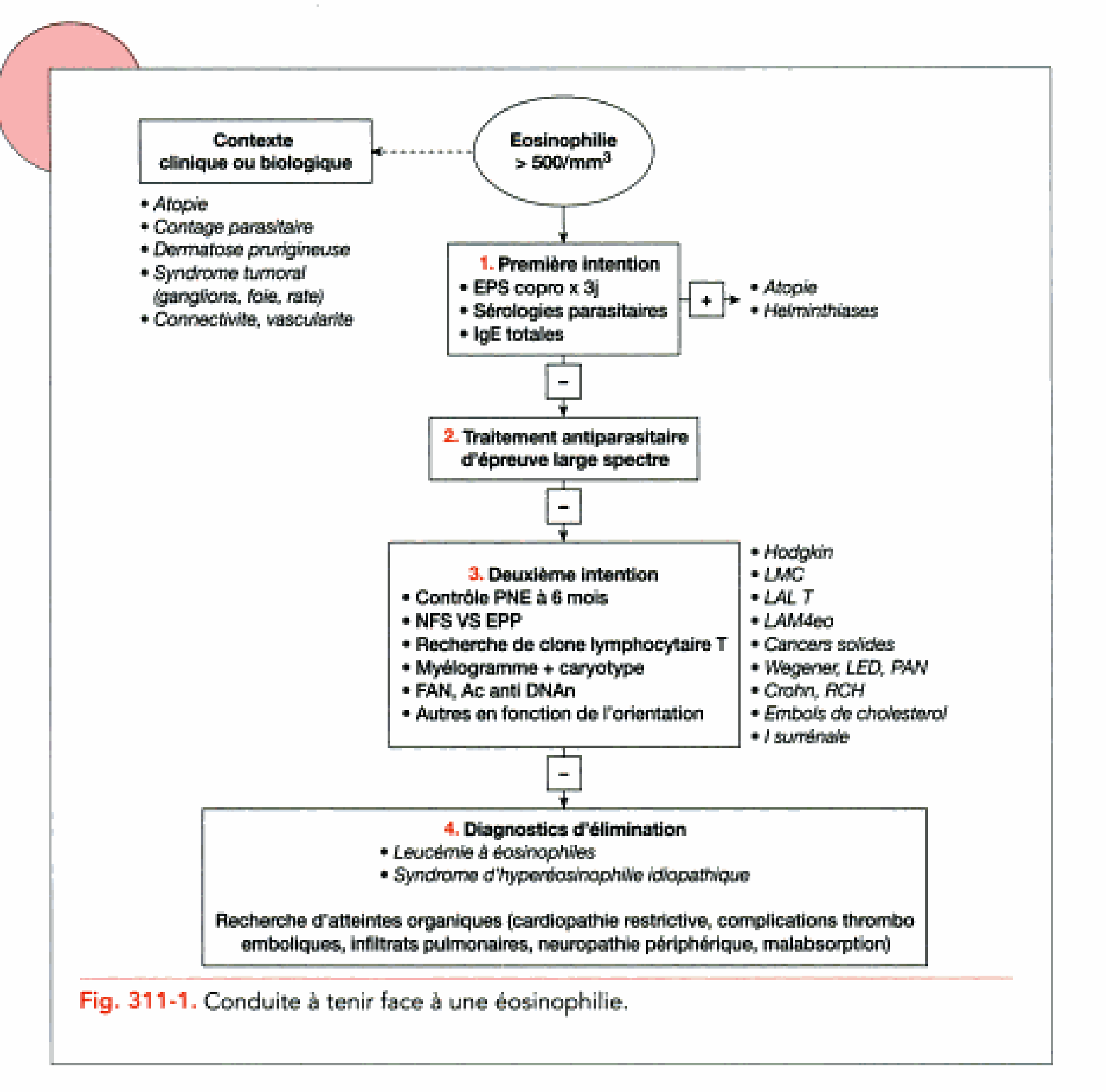
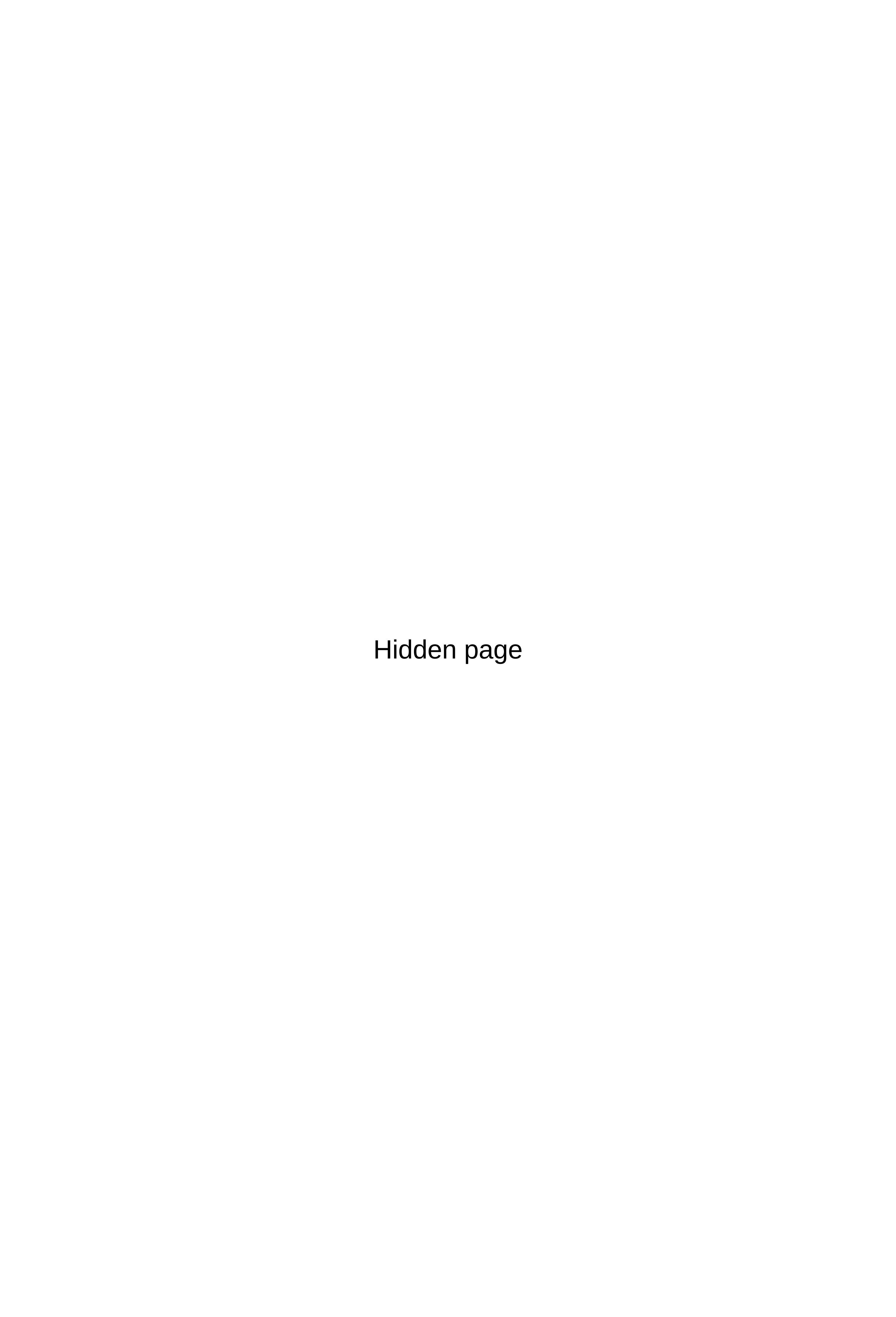
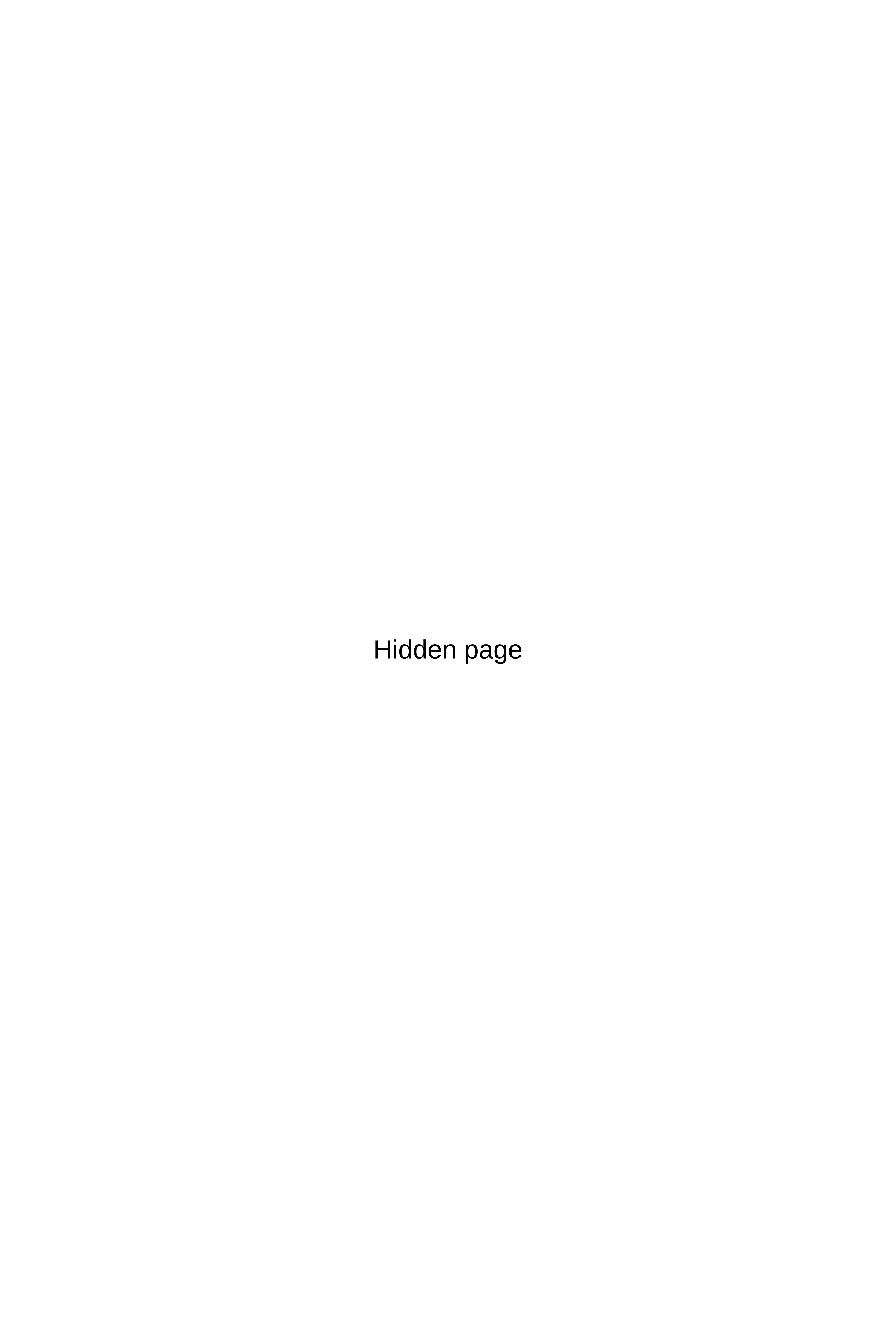


Fig. 311-1. Conduite à tenir face à une éosinophilie.


Hidden page


Hidden page

■ Ainsi, dans la mesure du possible, il est prescrit de manière réfléchie et non pas « systématique » (bon nombre d'hémogrammes s'avèrent quotidiennement inutiles), dans un souci d'économie, de démarche médicale bien orientée et enfin de confort du patient en limitant les prélèvements sanguins.

I. TECHNIQUE

■ Une fois prélevé, le tube est étiqueté et acheminé au laboratoire accompagné d'une demande où figurent :

- les renseignements cliniques ;
- les renseignements attendus (ex. : recherche de cellules malignes) ;
- les éventuelles analyses complémentaires souhaitées (ex. : dosage des réticulocytes, frottis sanguin).

■ Après avoir enregistré le tube, le biologiste le passe dans l'automate qui doit alors rendre au minimum :

- le nombre de globules rouges ;
- les taux d'hémoglobine et d'hématocrite ;
- les constantes érythrocytaires :
  - volume globulaire moyen (VGM) :

$$\text{VGM (fl)} = \frac{\text{Hématocrite}}{\text{Nombre de GR } (10^{12}/\text{L})}$$

  - concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine (CCMH) :

$$\text{CCMH (g/dL)} = \frac{\text{Hémoglobuline (g/dL)}}{\text{Hématocrite}}$$

  - teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine (TCMH) :

$$\text{TCMH (pg)} = \frac{\text{Hémoglobuline (g/dL)}}{\text{Nombre de GR } (10^{12}/\text{L})}$$

- le nombre des leucocytes ;
- le nombre de plaquettes.

■ La formule leucocytaire donne :

- le nombre de :
  - polynucléaires neutrophiles (PN),
  - polynucléaires éosinophiles (PE),
  - polynucléaires basophiles (PB),
  - lymphocytes,
  - monocytes ;

a) Anomalies de taille

- **Microcytose** = GR de taille diminuée :
  - carence martiale ;
  - syndrome inflammatoire ;
  - thalassémie ;
  - saturnisme ;
  - anémie sidéroblastique.
- **Macrocytose** = GR de taille augmentée :
  - avec anémie ITEM 297 ;
  - sans anémie :
    - alcool,
    - hémolyse compensée,
    - certains médicaments.
- **Anisocytose** = GR de taille différente (non spécifique).

b) Anomalies de teinte

- **Hypochromie** *(fig. 316-2)* = aspect pâle des GR, souvent associée à la microcytose.

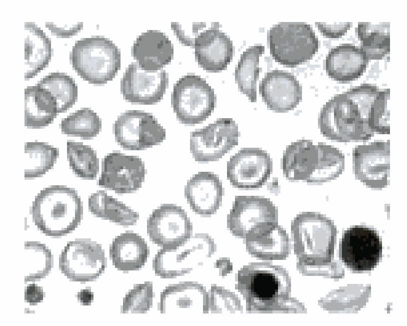


Fig. 316-2. Hypochromie. *(voir cahier couleurs)*
Source des figures 316-2 à 316-10 : O. Fenneteau, M-F. Hurtaud-Roux, N. Schlegel. « Aspect cytologique normal et pathologique du sang chez le nouveau-né et le jeune enfant ». *In Annales de biologie clinique*, 2006 ; 640 (1) 17-36.

- **Anisochromie** = les GR ont la même couleur mais des intensités différentes.
- **Polychromatophilie** = les GR ont des couleurs différentes (teintes bleutées) : hémolyse, dysérythropoïèse.

c) Anomalies de forme

- **Poïkylocytose** = GR de formes différentes (non spécifique).
- **Échinocytes** *(fig. 316-3)* : GR hérissés de spicules fins et disposés régulièrement :
  - artéfact (trop longue conservation du sang avant réalisation du frottis) ;
  - déficit en pyruvate kinase ;
  - insuffisance rénale.
- **Acanthocytes** *(fig. 316-4)* : GR hérissés de spicules disposés irrégulièrement :
  - abêtalipoprotéinémie ;
  - insuffisance hépatocellulaire (cirrhoses éthyliques ++) ;
  - asplénie.

B. Lignée plaquettaire

1. Anomalies quantitatives

- **Thrombopénies (< 150 000/mm³)** ITEM 335.
- **Thrombocytoses (> 450 000/mm³)** *(tableau 316-I)* :
  - secondaires : à toujours rechercher !
    - carence martiale,
    - asplénisme (fonctionnel ou organique – *cf. supra*),
    - syndrome inflammatoire ;
  - primitives ITEM 165 :
    - thrombocytémie essentielle (TE),
    - autres syndromes myéloprolifératifs (SMP) ;
  - autres (contexte évident) :
    - de « stress » : postopératoire, accouchement difficile,
    - d'entraînement : hémorragie grave,
    - régénération médullaire (postchimiothérapie aplasiante ++).

2. Anomalies qualitatives

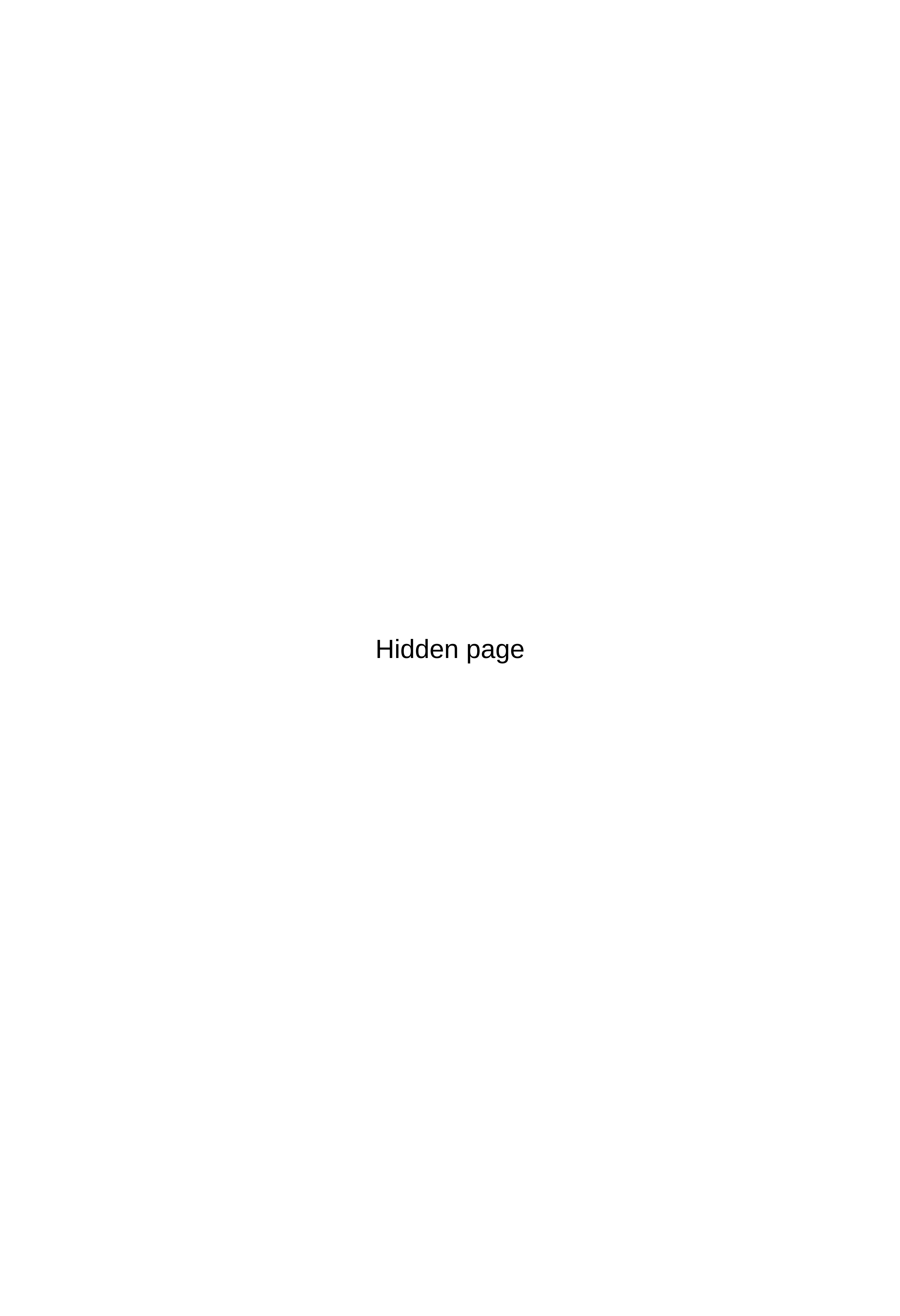
- **microplaquettes** (volume plaquettaire moyen < 7 fl) :
  - syndrome de Wiskott-Aldrich (thrombopénie, eczéma, déficit immunitaire) ;
  - thrombopénie liée à l'X.
- **macroplaquettes** (volume plaquettaire moyen > 7 fl) :
  - thrombopénies constitutionnelles (ex. : syndrome de May-Hegglin) ;
  - maladie de Jean-Bernard et Soulier ;
  - syndromes myéloprolifératifs.

C. Lignée leucocytaire

1. Polynucléaires neutrophiles

a) Anomalies quantitatives

- **Hyperleucocytose à PN (> 7 500/mm³) :**
  - fausses hyperleucocytoses à PN : cryoglobulinémie ;
  - hyperleucocytoses à PN « primitives » :
    - LMC (peut être majeure : > 100 000-200 000/mm³) et autres syndromes myéloprolifératifs,
    - déficits de l'adhésion des leucocytes (rare) : malades souffrant d'infections bactériennes à répétition, en particulier d'abcès sous-cutanés,
    - causes héréditaires (rare) ;
  - hyperleucocytoses à PN « secondaires » (en général < 50 000/mm³) :
    - infections,
    - syndrome inflammatoire chronique (rhumatismes inflammatoires chroniques, maladies systémiques…),


Hidden page

ITEM 332

Splénomégalie

	Tour 1	Tour 2	Tour 3	Dernier tour
Date				

OBJECTIFS

- Devant une splénomégalie, argumenter les principales hypothèses diagnostiques et justifier les examens complémentaires pertinents.

LIENS TRANSVERSAUX

Diagnostic :

ITEM 80 Endocardite infectieuse.

ITEM 99 Paludisme.

ITEM 163 Leucémies lymphoïdes chroniques.

ITEM 164 Lymphomes malins.

ITEM 165 Maladie de Vaquez.

ITEM 228 Irrhose et complications.

ITEM 291 Adénopathie superficielle.

Sujets tombés aux concours de l'Internat et aux ECN : 1997, 2002, 2003



- 1997 (zone Sud) : homme de 71 ans présentant une splénomégalie associée à des sensations vertigineuses et à un prurit. Il existe un taux d'hémoglobine élevé.

Connaître les éléments évocateurs de syndrome myéloprolifératif.
Savoir évoquer une maladie de Vaquez.
Connaître les outils diagnostiques, les risques évolutifs et le traitement de la maladie de Vaquez.

- 2002 (zone Sud) : femme de 72 ans présentant une splénomégalie, des polyadénopathies et une hyperlymphocytose sanguine.

Connaître les éléments évocateurs de syndrome lymphoprolifératif.
Savoir évoquer une leucémie lymphoïde chronique (LLC).
Connaître les moyens diagnostiques, les risques évolutifs et le traitement de la LLC.
Connaître l'implication de la splénomégalie dans la classification de Binet.

- 2003 (zone Nord) : cas semblable au précédent.

CONSENSUS

- Aucune conférence de consensus n'existe à ce jour sur ce thème.

POUR COMPRENDRE...

■ Chez l'adulte, la rate pèse 120 à 200 g. Elle n'est normalement pas palpable (on la perçoit en revanche chez le nourrisson, jusqu'à l'âge de 6 mois).

C. Examens complémentaires de première intention

1. Éléments d'orientation vers une cause infectieuse

O ■ Fièvre en retour de voyage : frottis palustre.

■ Cardiopathie valvulaire, souffle à l'auscultation cardiaque : hémocultures,
O échographie cardiaque.

■ Sérologies virales, radiographie thoracique, IDR.

NB : intérêt du myélogramme pour la recherche de leishmaniose.

2. Signes d'alcoolisme, d'hypertension portale

■ Enzymes hépatiques.

■ Échographie hépatique ± doppler, TDM abdominale.

3. Signes généraux ± un syndrome tumoral

■ Hémogramme (avec dosage des réticulocytes et frottis sanguin), LDH :

– pancytopénie arégénérative, cellules blastiques : myélogramme avec caryotype et biologie moléculaire ;

– hyperlymphocytose : immunophénotypage des lymphocytes circulants ;

– hyperleucocytose, polyglobulie, thrombocytose : rechercher un syndrome myéloprolifératif (recherche de transcrits *BCR-ABL* dans le cadre d'une LMC, une mutation de JAK2 dans le cadre d'une polyglobulie primitive).

■ En cas d'adénopathies, cytoponction ganglionnaire ± envoi en bactériologie (BK ++).

4. Autres éléments d'orientation

■ Douleurs articulaires et neutropénie : penser à la polyarthrite rhumatoïde (syndrome de Felty).

■ Ictère : rechercher une hémolyse.

■ Terrain auto-immun : rechercher un lupus ou une autre maladie dysimmunitaire.

■ Splénomégalie familiale : le myélogramme peut être utile pour rechercher des « cellules de Gaucher ».

5. Aucun élément d'orientation à l'examen clinique

On demande alors un hémogramme (avec dosage des réticulocytes et frottis sanguin), une haptoglobine, des LDH, les enzymes hépatiques.

D. Examens complémentaires de deuxième intention

■ Ils sont guidés par les résultats des examens complémentaires de première intention, selon les éventuelles anomalies de ceux-ci, par exemple :

– échographie cardiaque transœsophagienne dans le cadre d'une endocardite infectieuse ;

– imagerie thoracique et abdominale, biopsie ganglionnaire dans le cadre d'un lymphome malin…

II. ÉTIOLOGIES

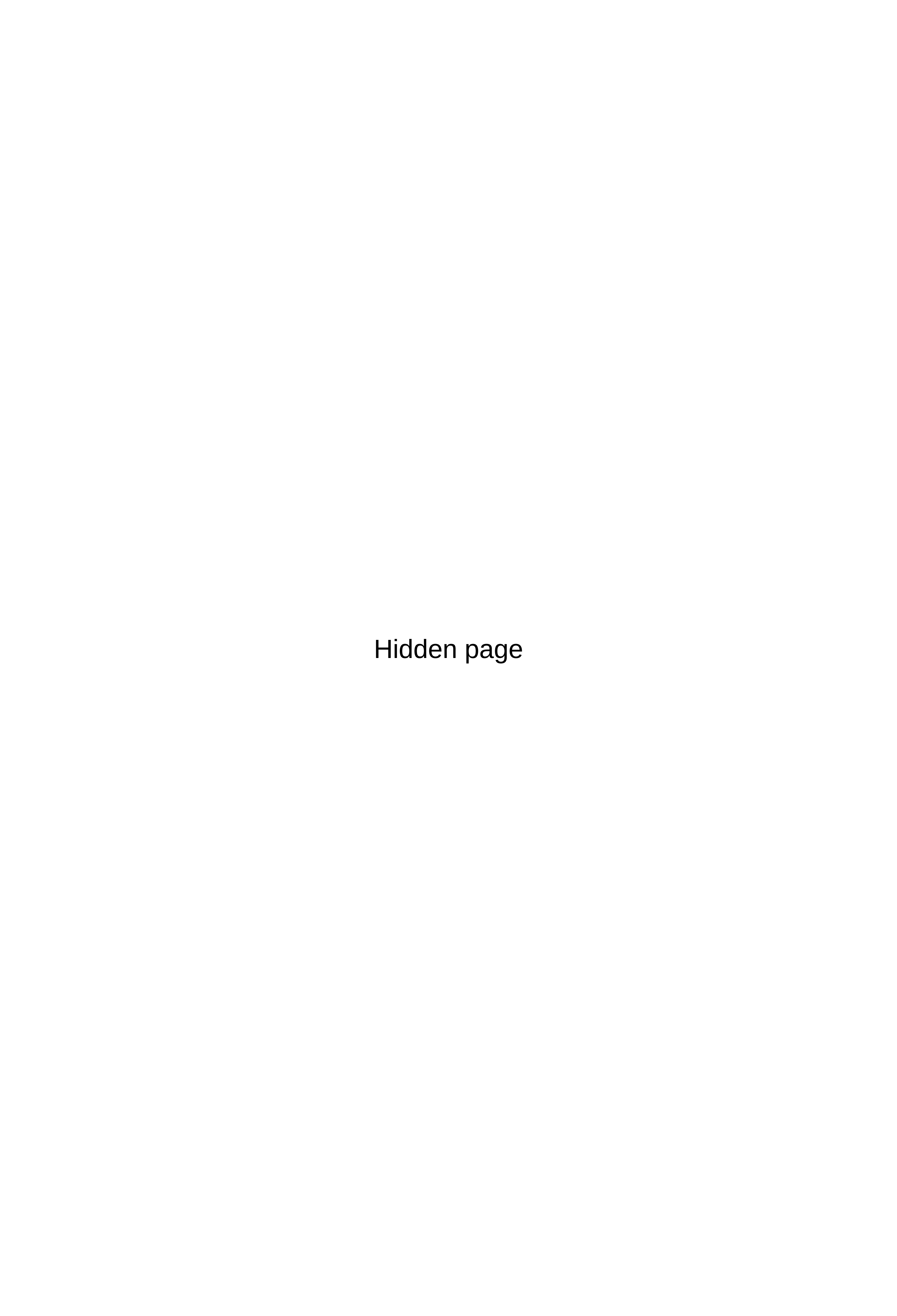
A. À évoquer en première intention

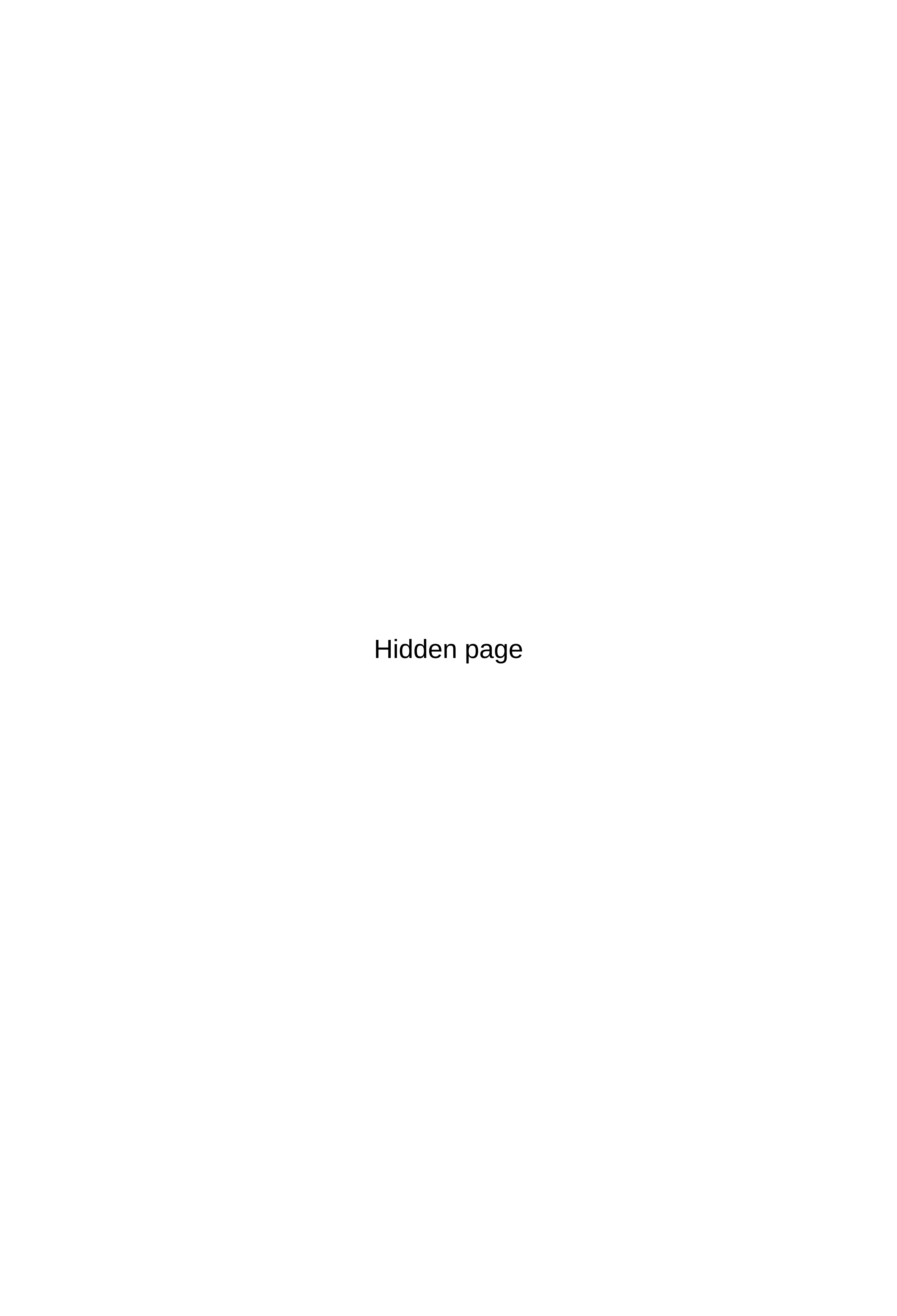
1. Mononucléose infectieuse ITEM 77

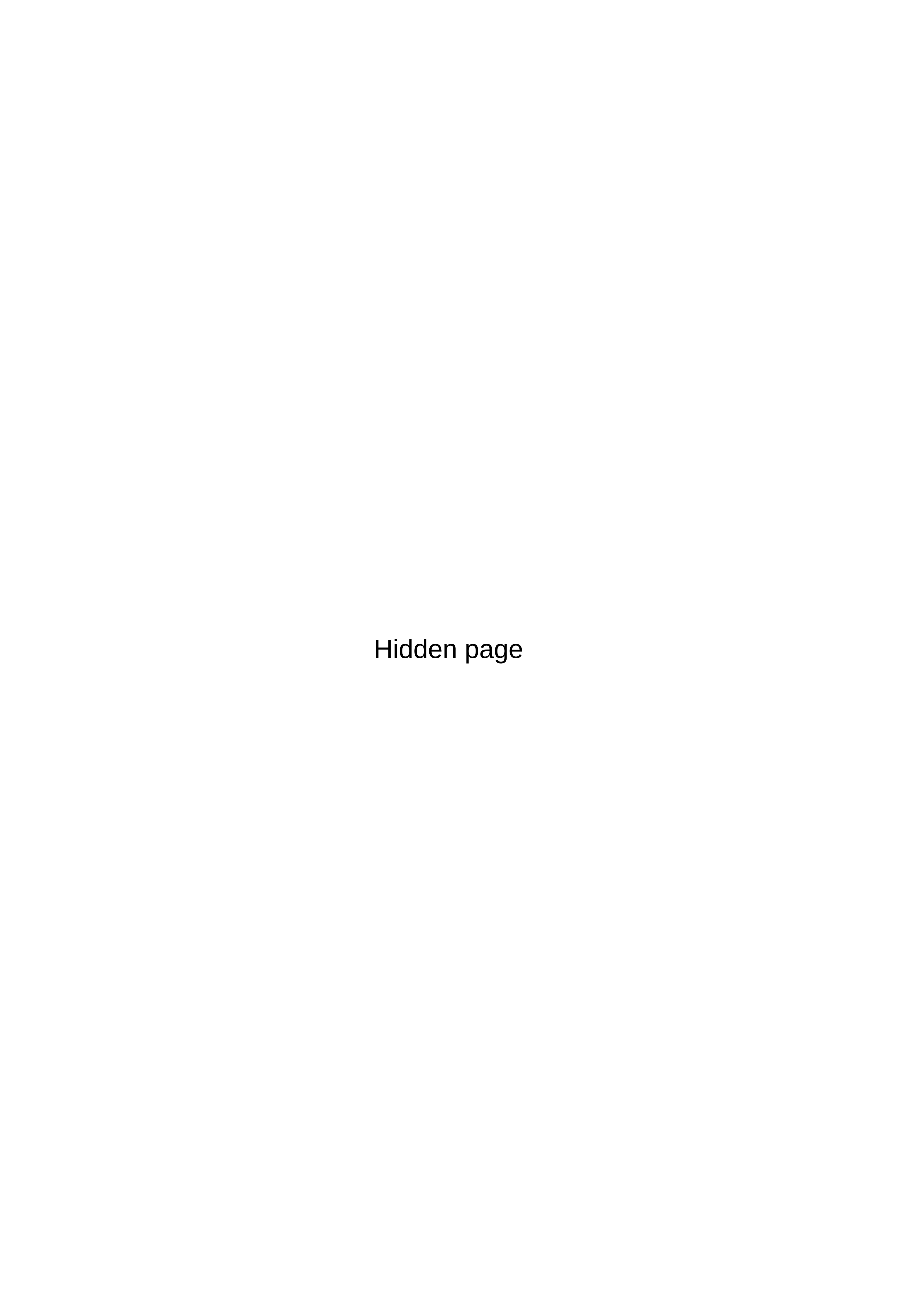
- **Étiologie la plus fréquente**. À évoquer systématiquement. 0
- Forme symptomatique de la **primo-infection par le virus EBV** (Epstein-Barr Virus) :
  - transmission salivaire ;
  - incubation 30 à 50 jours ;
  - survient principalement à l'adolescence.
- Symptômes cliniques :
  - asthénie marquée, fièvre à 38 °C ;
  - angine érythématopultacée bilatérale accompagnée de purpura pétéchial du voile du palais. Rarement forme pseudomembraneuse, respectant la luette (à distinguer de la diphtérie) ;
  - exanthème morbiliforme après la prise de pénicilline.
- Complications :
  - atteintes neurologiques : polyradiculonévrite, paralysie faciale, méningite lymphocytaire ;
  - rupture splénique ;
  - myocardite ;
  - anémie hémolytique auto-immune ;
  - thrombopénie auto-immune ;
  - cytolyse hépatique.
- **Diagnostic positif :** 0
  - **MNI test** (examen très sensible), à confirmer par la **réaction de Paul-Bunnell-Davidson** si positif. En cas de MNI test négatif, il faut prescrire une sérologie EBV (la réaction de Paul-Bunnell-Davidson n'a aucun intérêt) ;
  - **sérologie EBV :** examen le plus sensible et le plus spécifique mais aussi le plus coûteux. La primo-infection EBV est définie par la présence d'IgM anti-VCA (antigène de la capside virale) associée à l'absence d'anticorps anti-EBNA (antigène nucléaire de l'EBV).
- Évolution :
  - guérison spontanée en 3 à 4 semaines mais asthénie pouvant durer plus longtemps ;
  - cofacteur dans la transformation malignes de certaines cellules : cancer du nasopharynx, lymphome de Hodgkin, lymphome de Burkitt ;
  - déficit immunitaire : syndrome de Purtillo.

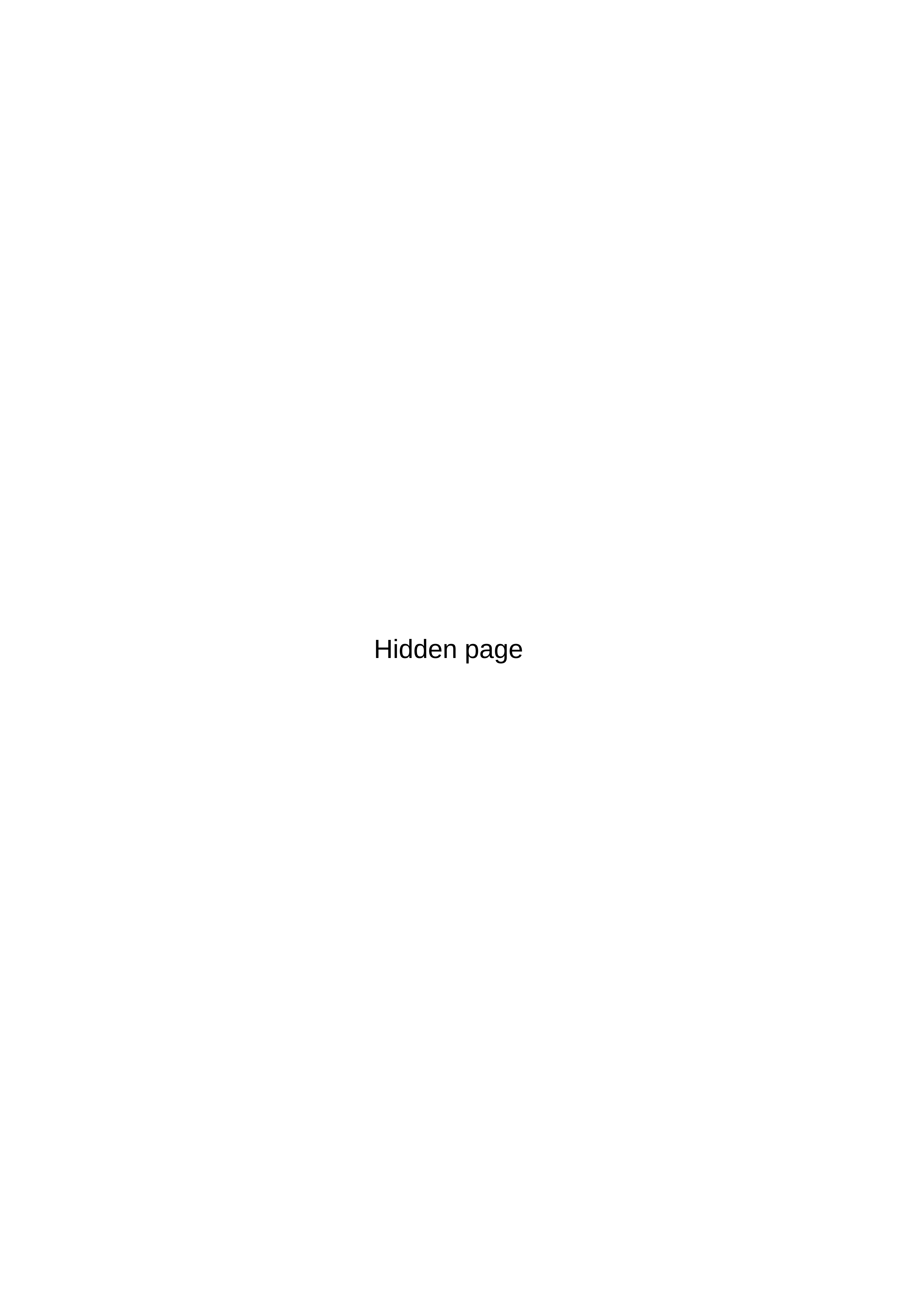
2. Infection à cytomégalovirus (CMV) ITEM 85

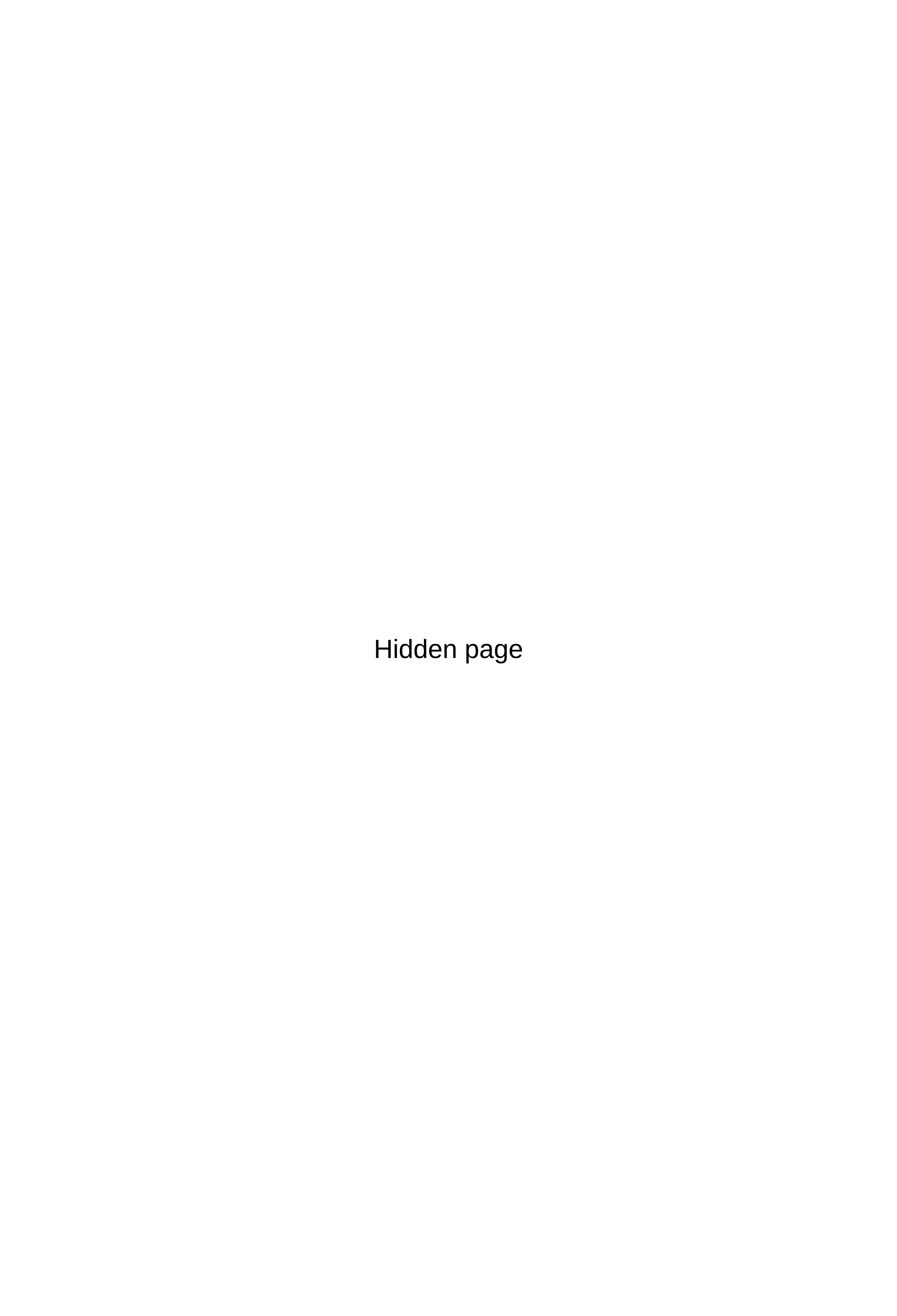
- Deuxième cause de syndrome mononucléosique.
- Transmission par voie respiratoire et plus rarement sexuelle ou salivaire.

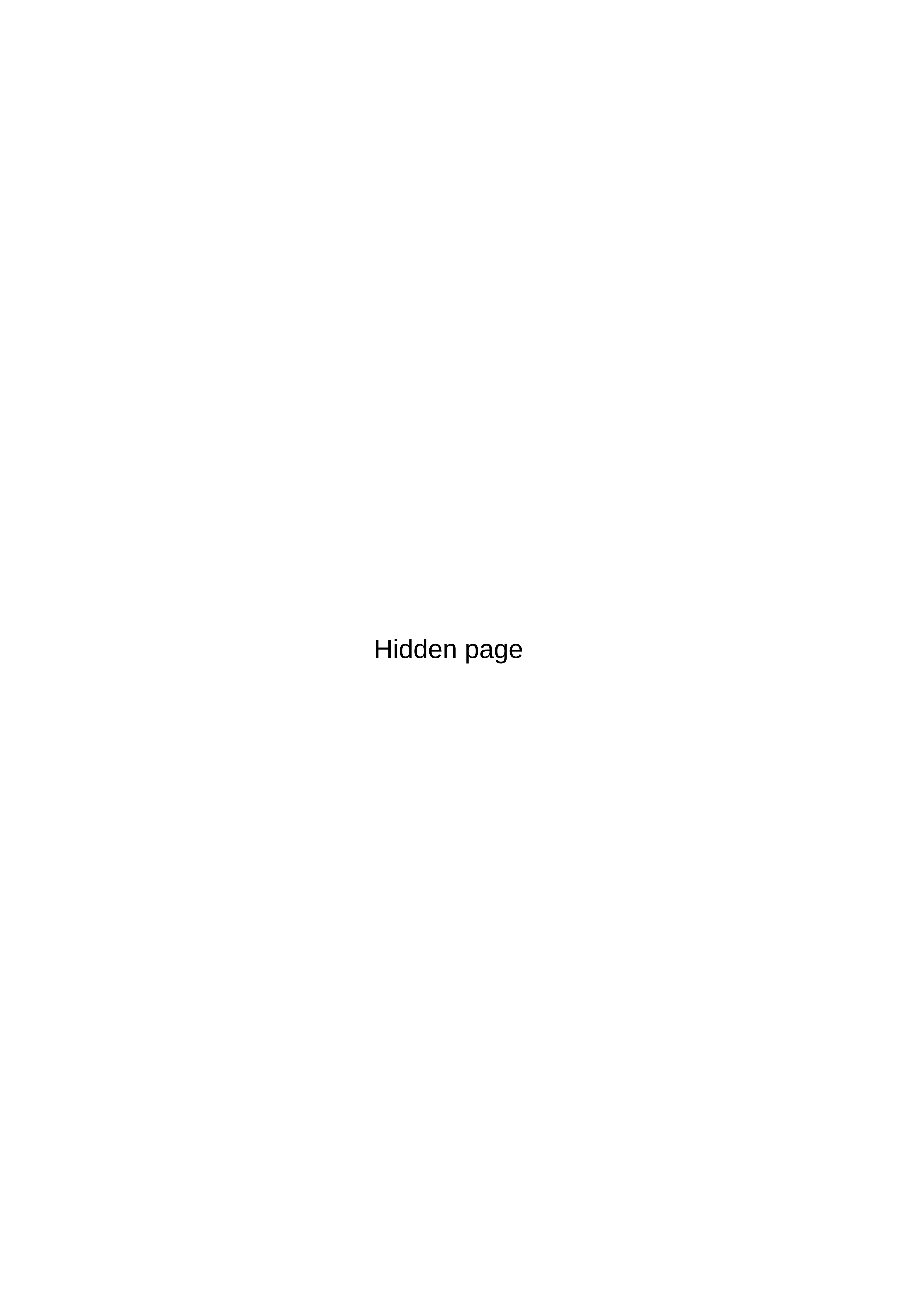

Hidden page

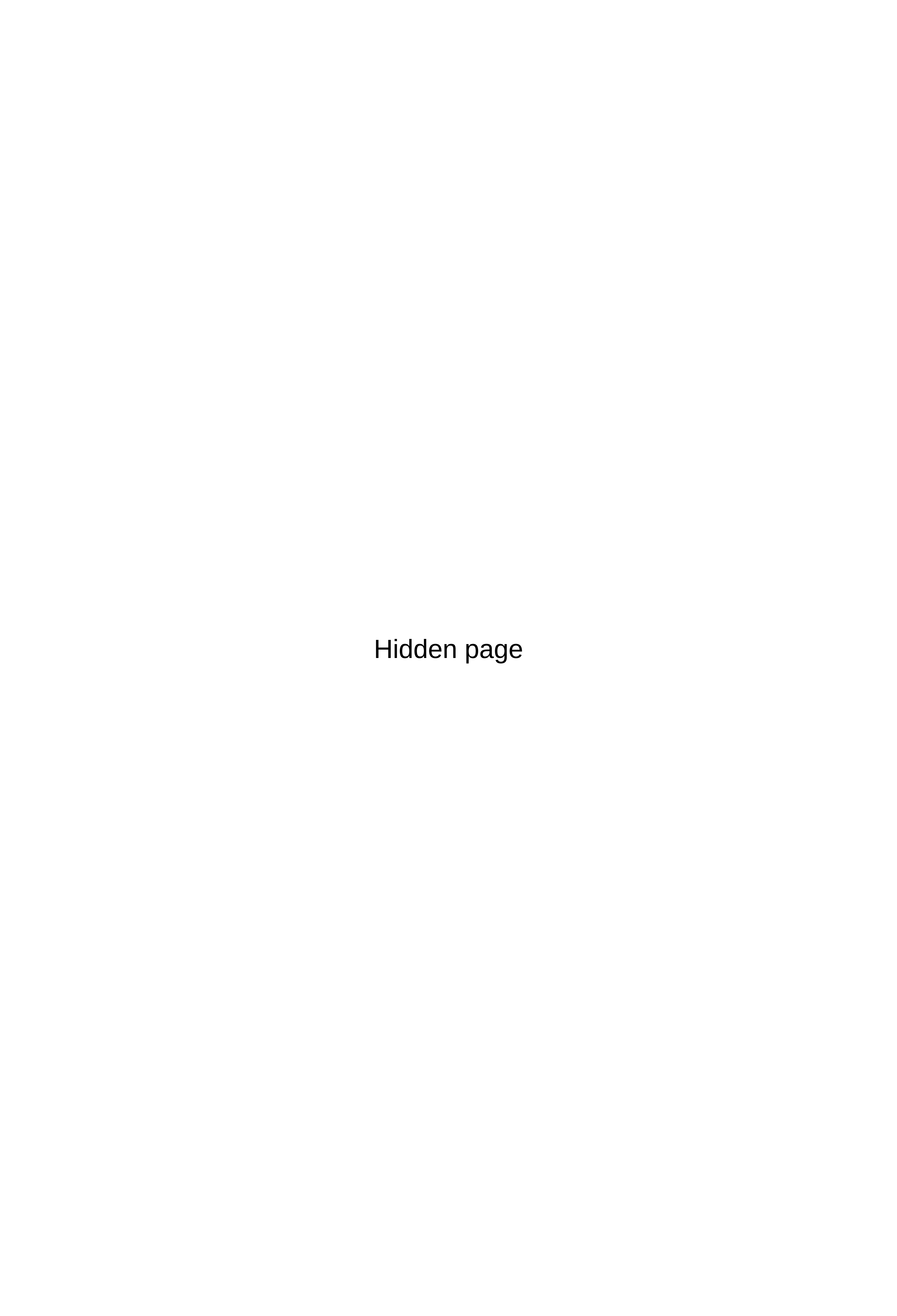

Hidden page

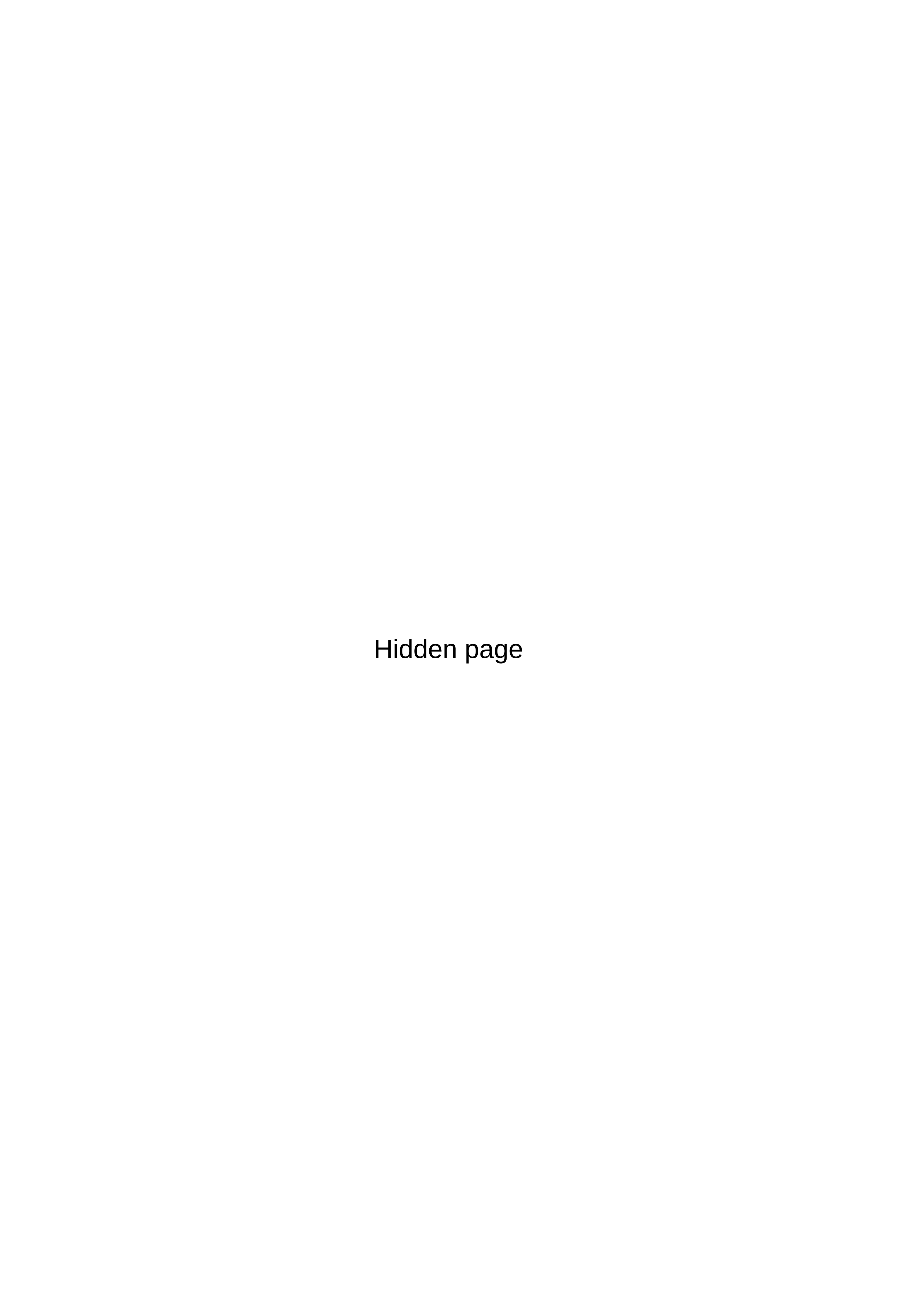

Hidden page

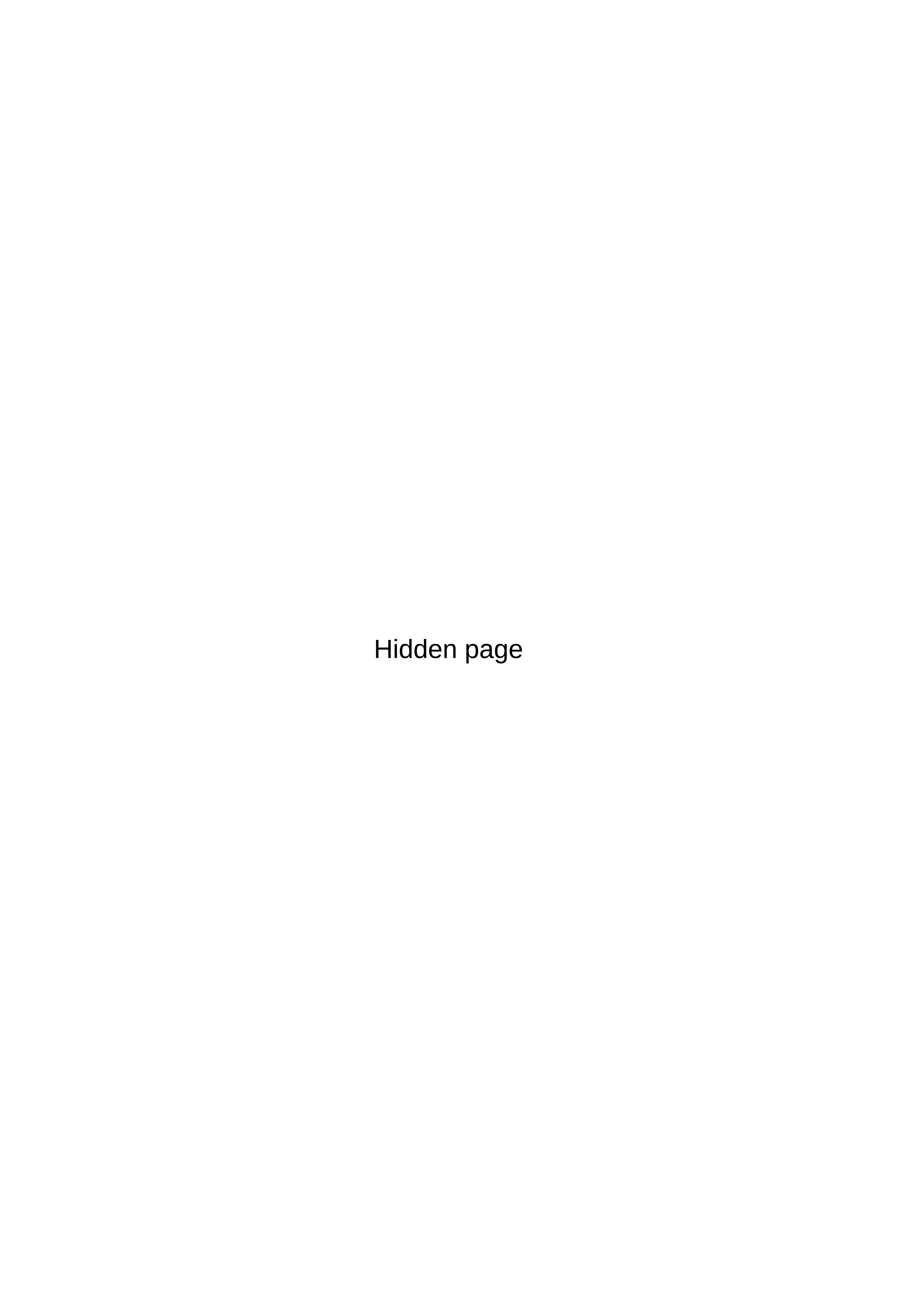

Hidden page

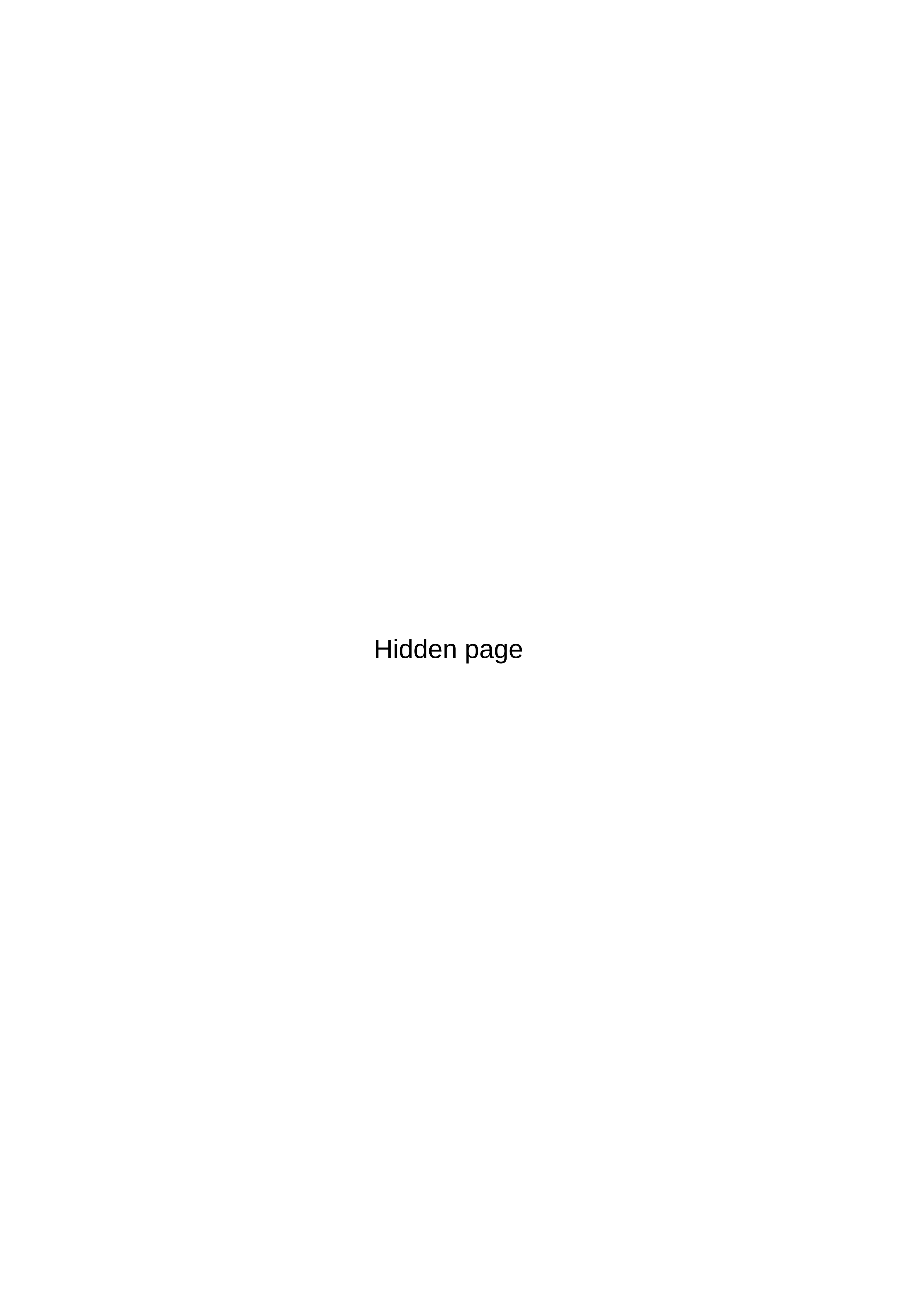


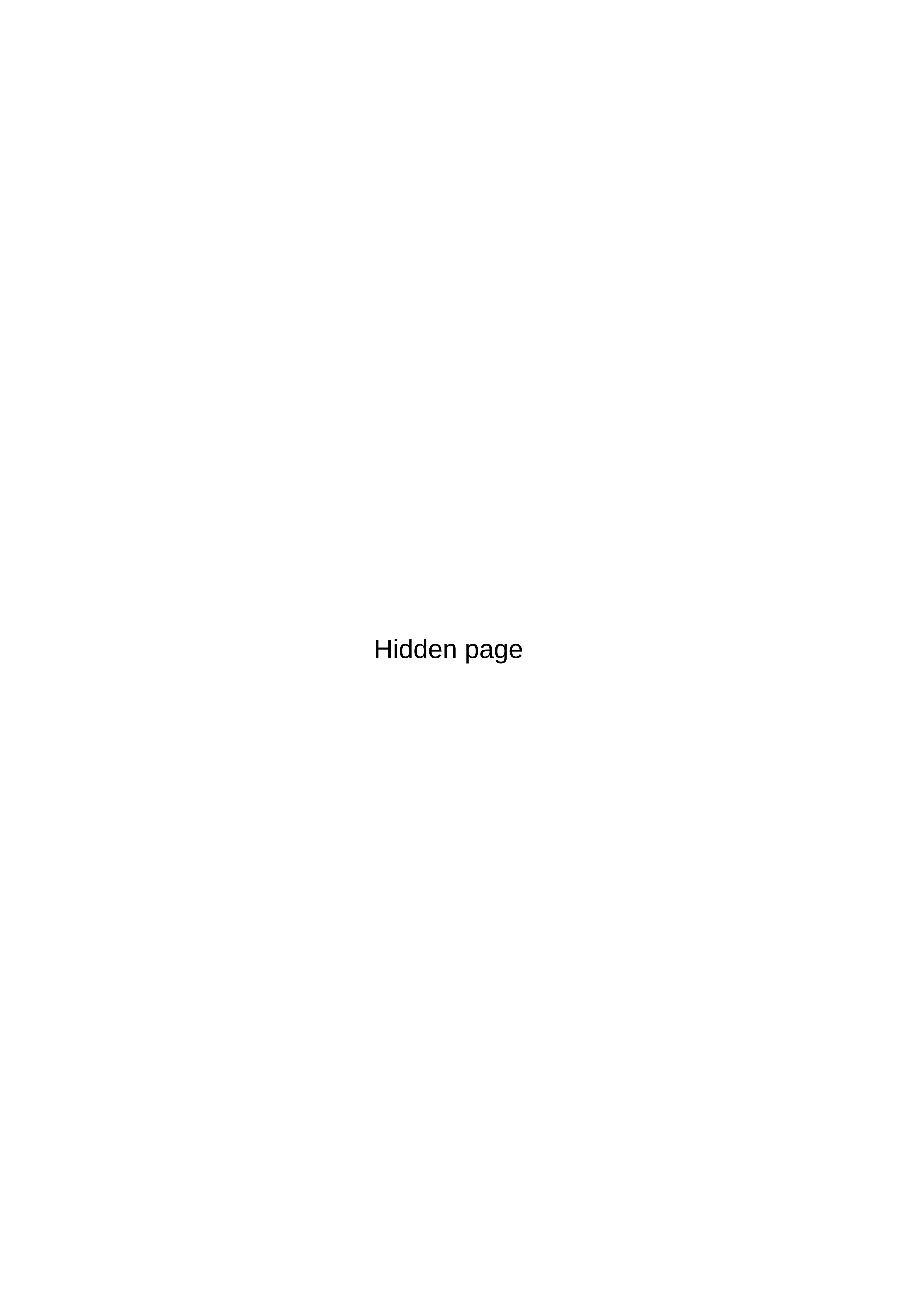


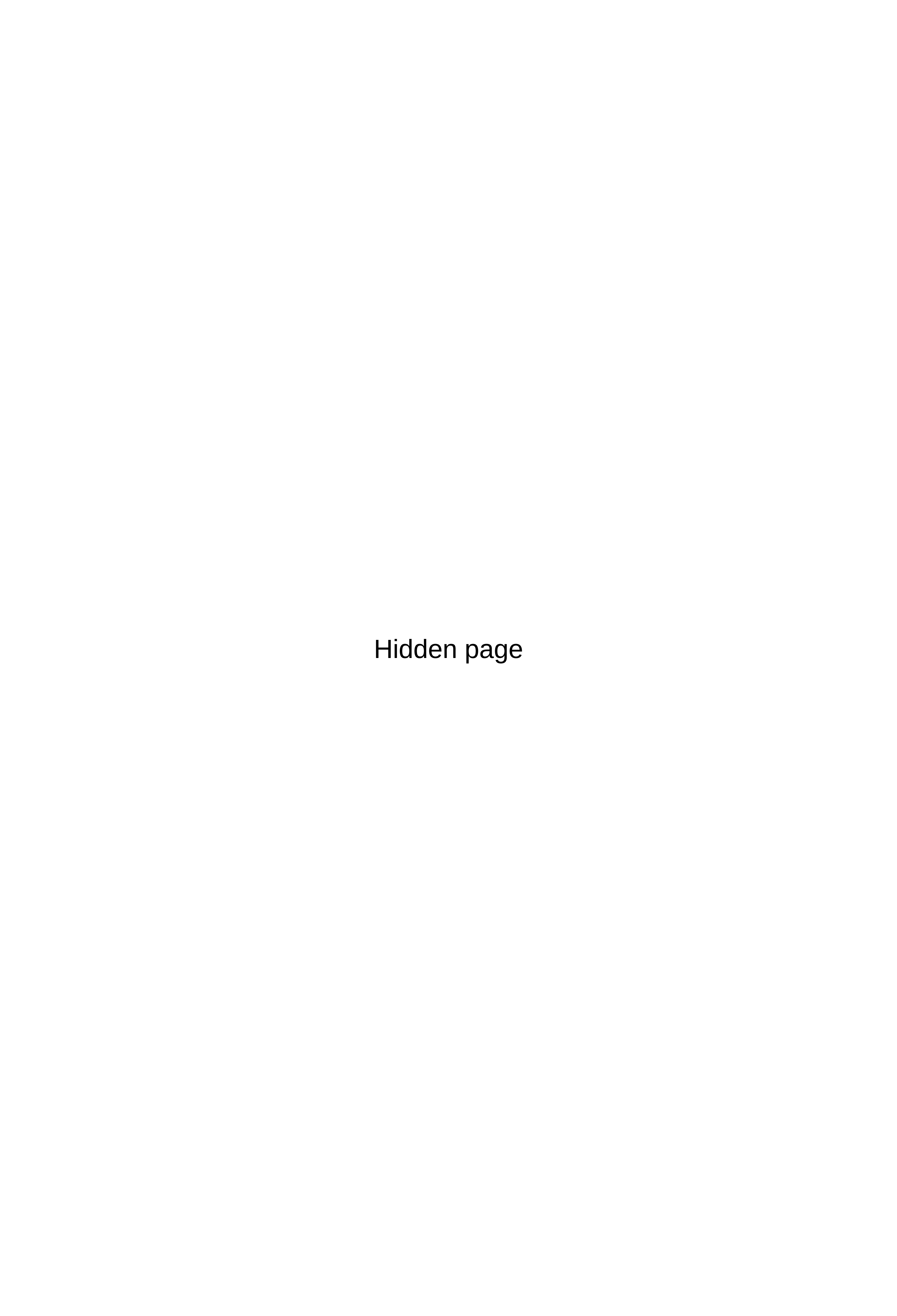

Hidden page


Hidden page




Hidden page


Hidden page


Hidden page

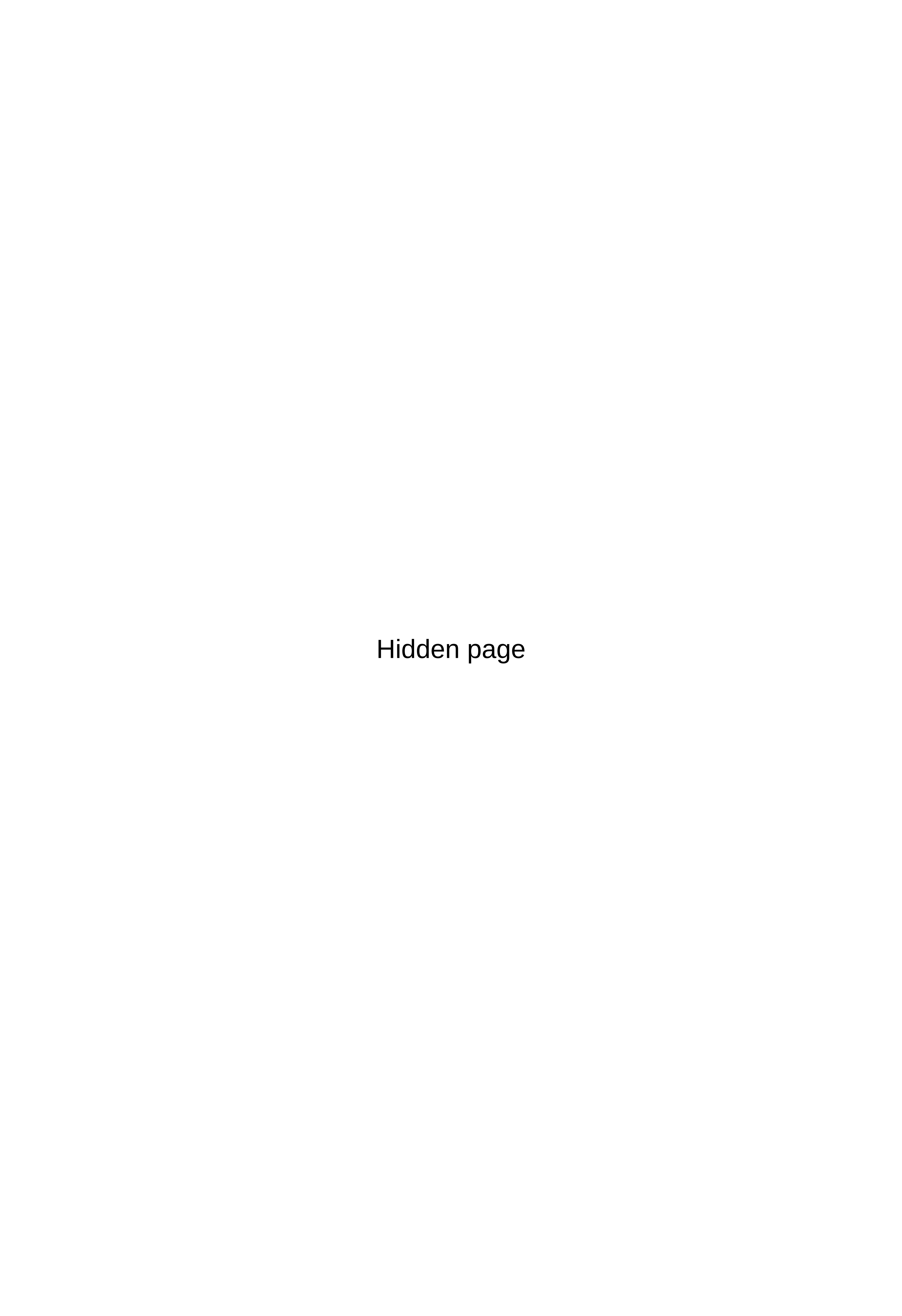
Liste des abréviations autorisées aux ECN[1]

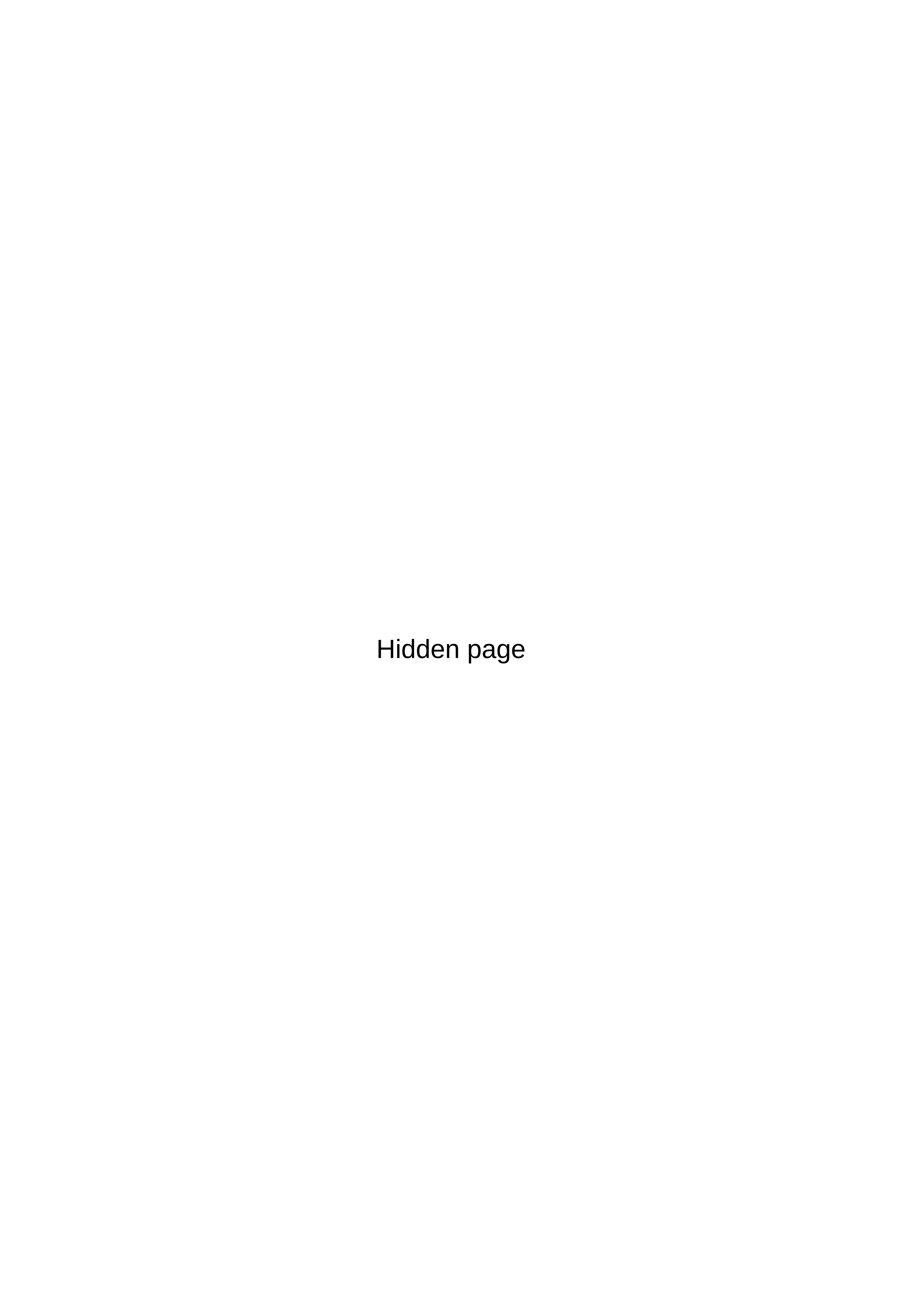
ACE	antigène carcino-embryonnaire
ACTH	*adrenocorticotropic hormone* (corticotrophine, hormone corticotrope hypophysaire)
ADH	*antidiuretic hormone* (hormone antidiurétique, vasopressine)
ADN	acide désoxyribonucléique
AINS	anti-inflammatoire non stéroidien
ALAT	alanine aminotransferase (TGP)
ALD	affection de longue durée
AMM	autorisation de mise sur le marché
AMP	acide adénosine-monophosphérique
AMPc	AMP cyclique
ANCA	*antineutrophyloc cytoplasmic antibody* (anticorps anti cytoplasme des polynucléaires)
APGAR	*american pediatric groos assessment record*
APUD	*amine precursor uptake and decarboxylation* (groupe de cellules captant et décarboxylant des précurseurs d'amines)
ARN	acide ribonucléique
ARNm	ARN messager
ASA	classification du risque opératoire de l'*American Society of Anesthesiologist*
ASAT	aspartate aminotransférase (TGO)
ASLO	antistreptolysine O
ATP	adénosine triphosphate
AVC	accident vasculaire cérébral
aVf, aVL, aVr	dérivations électrographiques unipolaires
AVK	anti-vitamine K
BCG	bacille de Calmette et Guérin
BK	bacille de Koch
BPCO	bronchopneumopathie chronique obstructive
CCMH	concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine
CEC	circulation extracorporelle
CGMH	concentration globulaire moyenne en hémoglobine
CIVD	coagulation intra-vasculaire disséminée
CK	créatine kinase
CMV	cytomégalovirus
CO	monoxyde de carbone
CO_2	dioxyde de carbone
CPK	créatine phosphokinase
CPK-BB	créatine phosphokinase iso enzyme BB
CPK-MB	créatine phosphokinase iso enzyme MB
CPK-MM	créatine phosphokinase iso enzyme MM
CRH	*corticotropin releasing hormone* (hormone de libération de l'hormone corticotrope)
CRP	*C reactive protein* (protéine C réactive)
DCI	dénomination commune internationale
DHEA	déhydroépiandrostérone
DOPA	dihydroxyphénylalanine

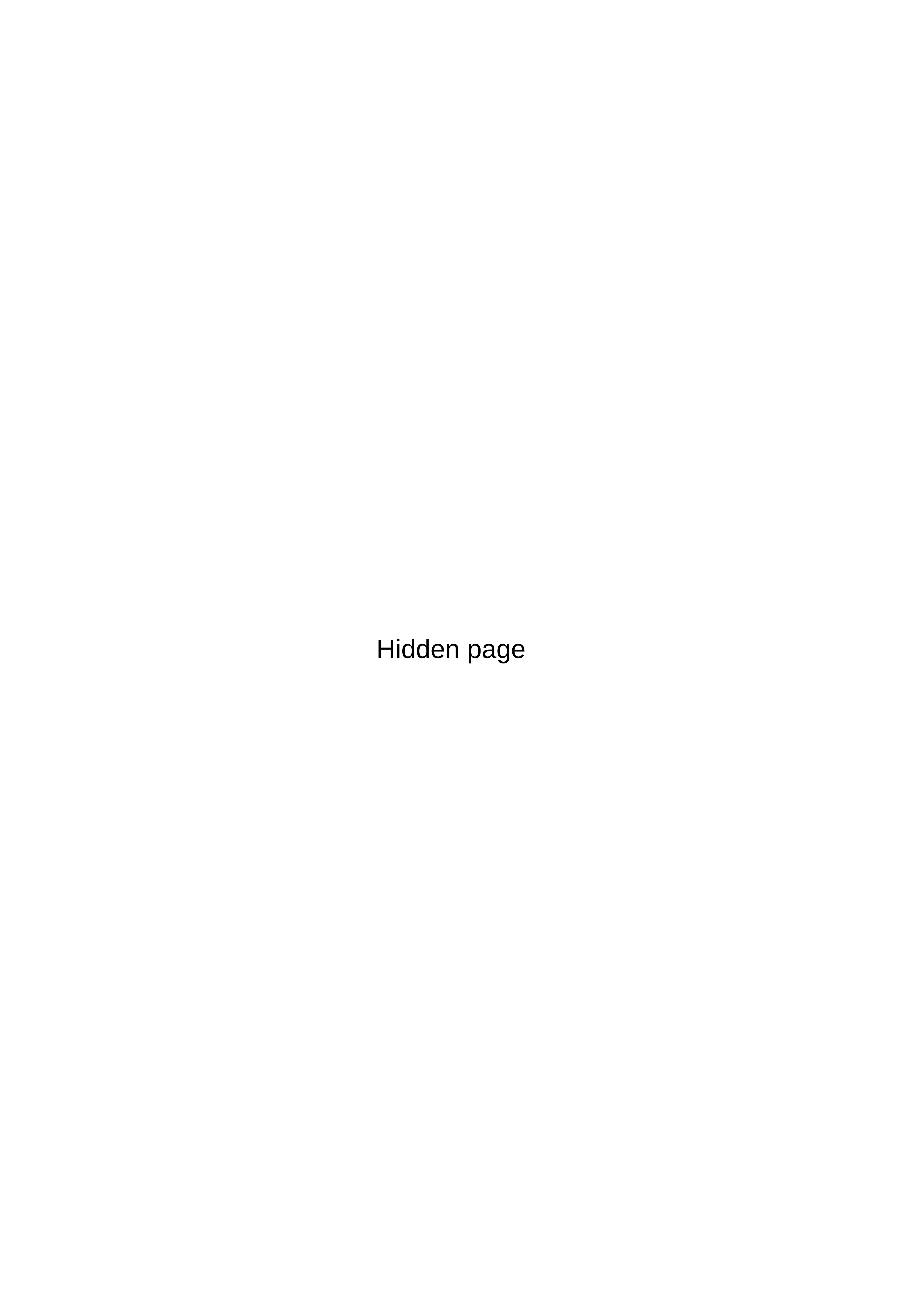
1. Liste revue par le Conseil Scientifique de Médecine du CNCI le 16/12/2004.

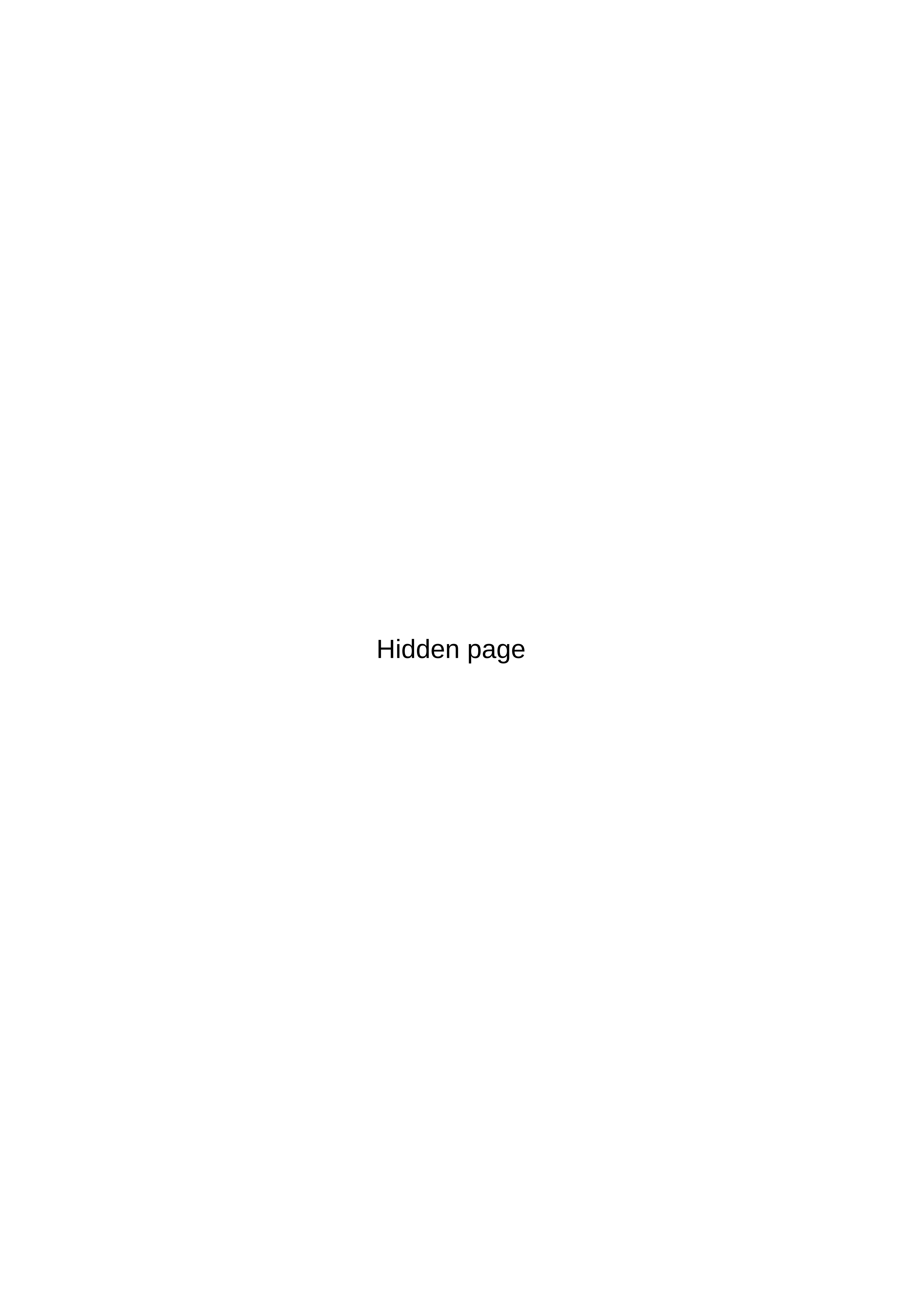
EBNA	*Epstein-Barr nuclear antigen*
EBV	*Epstein-Barr virus*
ECBU	examen cytobactériologique des urines
ECG	électrocardiogramme
ECHO virus	*enteric cytopathogenic human orphan virus*
EEG	électroencéphalogramme
EFR	épreuve fonctionnelle respiratoire
ELISA	*enzyme-linked immunosorbent assay*
EMG	électromyographie
FiO2	fraction inspirée d'oxygène
FSH	*follicle stimulating hormone* (hormone folliculostimulante)
gamma-GT	gamma-glutamyl transférase
GB	globule blanc
GH	*growth hormone* (hormone somatotrope-hormone de croissance)
GH-RH	*GH-releasing hormone* (hormone activatrice de l'hormone de croissance)
GR	globule rouge
GVH	*graft versus host* (réaction du greffon contre l'hôte)
Hb	hémoglobine
HbA1C	hémoglobine glyquée
HbO_2	oxyhémoglobine
HBPM	héparine de bas poids moléculaire
HCG	*human chorionic gonadotrophin* (gonadotrophine chorionique)
HDL	*high density lipoproteins* (lipoprotéines de haute densité)
HELLP	*hemolysis + elevated liver enzymes + low platelets*
HLA	*human leucocyte antigen* (antigène d'histocompatibilité)
HPV	*human papillomavirus*
HTLV	*human T cell leukemia/ lymphoma virus* (virus humain T lymphotropique)
IDR	intradermoréaction
IEC	inhibiteur de l'enzyme de conversion
Ig	immunoglobulines
IGF	*insulin-like growth factor* (somatomédine)
IMAO	inhibiteur de la monoamine oxydase
INR	*international normalized ratio*
IRM	imagerie par résonance magnétique
ITT	incapacité temporaire totale
IV	intraveineuse
LCR	liquide céphalorachidien
LDH	lactate déshydrogénase
LDL	*low density lipoprotein* (lipoprotéine de faible densité)
LH	*luteinizing hormone* (hormone lutéinisante)
LHRH	*luteinizing hormone releasing hormone* (gonadolibérine)
MALT	*mucous associated lymphoid tissue* (tissu lymphoïde associé aux muqueuses)
MNI	mononucléose infectieuse
MST	maladie sexuellement transmissible
NFS	numération formule sanguine
NK	*natural killer* (lymphocyte)
OAP	œdème aigu du poumon
OMS	Organisation mondiale de la santé
ORL	oto-rhino-laryngologie
PAN	périartérite noueuse
PaO_2	pression artérielle partielle en oxygène
$PaCO_2$	pression artérielle partielle en dioxyde de carbone
PCR	*polymerase chain-reaction*
PDF	produits de dégradation de la fibrine
PDGF	*platelet-derived growth factor* (facteur de croissance des plaquettes)
PMI	protection maternelle et infantile
PNB	polynucléaires basophiles
PNE	polynucléaires éosinophiles
PNN	polynucléaires neutrophiles
PSA	*prostatic specific antigen*
QI	quotient intellectuel

QRS	complexe QRS
QSP	quantité suffisante pour
QT	segment QT
RAST	*radio allergo sorbent test* (dosage radio immunologique des IgE spécifiques d'un allergène)
Rh	rhésus
RMN	résonance magnétique nucléaire
SIDA	syndrome d'immunodéficience acquise
SRAS	syndrome respiratoire aigu sévère
T3	triiodothyronine
T4	thyroxine, tétraiodothyronine
TCA	temps de céphaline activée
TCK	temps de céphaline kaolin
TCMH	teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine
TDM	tomodensitométrie
TEP	tomographie par émission de positon
TGMH	teneur globulaire moyenne en hémoglobine
TGO	transaminase glutamo-oxaloacétique
TGP	transaminase glutamo-pyruvique
TNM	classification *tumor nodes metastasis* (tumeur primitive, adénopathies régionales, métastases)
TP	taux de prothrombine
TPHA	*treponema pallidum haemagglutination assay*
TRH	*thyrotropin releasing hormone* (protiréline)
TSH	*thyroïd stimulating hormone* (thyréostimuline)
UI	unité internationale
UIV	urographie intraveineuse
VDRL	*veneral disease research laboratory* (réaction d'agglutination syphilitique)
VEMS	volume expiratoire maximum par seconde
VGM	volume globulaire moyen
VIH	virus de l'immunodéficience humaine (HIV, virus du SIDA)
VLDL	*very low density lipoproteins* (lipoprotéines de très faible densité)
VS	vitesse de sédimentation


Hidden page


Hidden page


Hidden page


Hidden page

CAHIERS DES **ECN**

Hématologie

CL. Karlin, T. Coman

L'OUVRAGE

Cet ouvrage de traite l'ensemble des items d'**hématologie** du **programme de DCEM2-DCEM4**.
Chaque chapitre, consacré à un item, est rédigé suivant un plan identique, original, clair et très didactique qui facilite l'**apprentissage**.
Chaque item comprend les éléments systématiques suivants :
- les , d'experts et les recommandations existantes ;
- des **schémas**, des **algorithmes** et de l'**iconographie** ;
- des **encadrés** sur les notions importantes ;
- des repères permettant d'identifier les **sujets déjà tombés** au concours de l'internat et aux ECN (entre 1995 et 2005), clairement indiqués en regard du thème tombé avec leur date et un court résumé des Annales ;
- les aux questions ;
- une qui propose un résumé de l'item pour une révision complète et rapide de celui-ci.

LE PUBLIC

Les étudiants de DCEM qui souhaitent se préparer efficacement aux

.

LES AUTEURS

est chef de clinique-assistant dans le service d'immuno-hématologie de l'hôpital Saint-Louis à Paris.

est interne des hôpitaux de Paris, en 4e année de DES d'hématologie-maladies du sang.

Les directeurs de la collection – ***Gabriel Perlemuter, David Montani et Léon Perlemuter*** *– sont réputés pour leurs qualités pédagogiques et sont auteurs de nombreux ouvrages.*

Pour vous préparer aux ECN
retrouvez tous les items et les ouvrages de DCEM
sur www.elsevier-masson.fr


978-2-294-70070-5
9 782294 700705